



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 82

Μάρτιος 2026

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας No 38/2020

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΙΔΟΙΟΥ

Περίληψη.....	2
Εισαγωγή.....	2
Ευθύνες.....	2
Μέθοδοι.....	3
Κατευθυντήριες οδηγίες.....	4
Γενικές συστάσεις.....	4
Συστάσεις.....	11
Τοπική θεραπεία.....	11
Θεραπεία βουβωνικής χώρας.....	11
Επανορθωτική χειρουργική.....	12
Συστάσεις.....	13
Χημιο-ακτινοθεραπεία.....	14
Πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία.....	15
Συστάσεις.....	17
Επικουρική ακτινοθεραπεία/χημειοακτινοθεραπεία.....	17
Πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία.....	17
Συστηματική θεραπεία.....	18
Συστηματική θεραπεία για μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο.....	18
Συστάσεις.....	19
Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη νόσο.....	19
Συστηματική θεραπεία για μεταστατική ή υποτροπιάζουσα ανεξάρτητη νόσο.....	19
Συστάσεις.....	22
Γενικές συστάσεις.....	22
Θεραπεία τοπικής υποτροπής.....	22
Θεραπεία βουβωνομηριαίας και πυελικής λεμφαδενικής υποτροπής.....	22
Θεραπεία απομακρυσμένης υποτροπής.....	22
Υποστηρικτική φροντίδα.....	22
Συστάσεις.....	24
Αλγόριθμοι.....	24
Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία.....	25

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ιστορικό: Στο πλαίσιο της αποστολής της για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης γυναικών με γυναικολογικούς καρκίνους σε όλη την Ευρώπη, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO) δημοσίευσε για πρώτη φορά το 2017 κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε ενδείξεις (evidence-based) για τη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του αιδοίου.

Στόχος: Η επικαιροποίηση των οδηγιών της ESGO με βάση τα νέα δεδομένα που αφορούν τη διαχείριση του καρκίνου του αιδοίου και η κάλυψη νέων θεμάτων, προκειμένου να παρασχεθούν ολοκληρωμένες οδηγίες για όλα τα σχετικά ζητήματα διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του αιδοίου.

Μέθοδοι: Το Συμβούλιο της ESGO όρισε μια διεθνή ομάδα ανάπτυξης αποτελούμενη από κλινικούς ιατρούς που παρέχουν φροντίδα σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου και έχουν επιδείξει ηγετικό ρόλο μέσω της εμπειρογνωμοσύνης τους στην κλινική φροντίδα και την έρευνα, την εθνική και διεθνή τους δραστηριοποίηση και το προφίλ τους, καθώς και την αφοσίωσή τους στα θέματα που εξετάζονται, για να υπηρετήσουν στην επιτροπή εμπειρογνομόνων (18 ειδικοί από όλη την Ευρώπη). Για να διασφαλιστεί ότι οι δηλώσεις βασίζονται σε ενδείξεις, εξετάστηκαν και αξιολογήθηκαν κριτικά νέα δεδομένα που εντοπίστηκαν από συστηματική αναζήτηση. Ελλείψει σαφών επιστημονικών δεδομένων, η κρίση βασίστηκε στην επαγγελματική εμπειρία και τη συναίνεση της διεθνούς ομάδας ανάπτυξης. Πριν από τη δημοσίευση, οι οδηγίες αξιολογήθηκαν από 206 διεθνείς επαγγελματίες στην παροχή ογκολογικής φροντίδας και εκπροσώπους ασθενών.

Αποτελέσματα: Οι επικαιροποιημένες οδηγίες καλύπτουν πλήρως τη διάγνωση και παραπομπή, τη σταδιοποίηση, την παθολογοανατομία, τον προεγχειρητικό έλεγχο, τη χειρουργική διαχείριση (τοπική θεραπεία, θεραπεία βουβωνικής χώρας, διαδικασία λεμφαδένα φρουρού, επανορθωτική χειρουργική), τη χημειο-ακτινοθεραπεία, τη συστηματική θεραπεία, τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας νόσου (υποτροπές αιδοίου, βουβωνικές, πυελικές και απομακρυσμένες) και την παρακολούθηση (follow-up). Ορίζονται επίσης αλγόριθμοι διαχείρισης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρκίνοι του αιδοίου είναι σχετικά σπάνιοι, κατατασσόμενοι ως η δέκατη ένατη πιο συχνή αιτία επίπτωσης καρκίνου στις γυναίκες στην Ευρώπη με περίπου 16.506 νέα περιστατικά το 2020, και προσβάλλουν κυρίως ηλικιωμένες γυναίκες. Η συντριπτική πλειοψηφία είναι πλακώδη καρκινώματα. Οι επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον καρκίνο του αιδοίου είναι κυρίως η ηλικία, ο επιπολασμός της λοίμωξης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), το κάπνισμα, η λοίμωξη HIV, η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου και ο σκληρυντικός λειχήνας.

Στο πλαίσιο της αποστολής της για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης γυναικών με γυναικολογικούς καρκίνους σε όλη την Ευρώπη, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (ESGO) δημοσίευσε για πρώτη φορά το 2017 κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε ενδείξεις προκειμένου να βελτιώσει τη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του αιδοίου σε ένα πολυεπιστημονικό/ διεπιστημονικό πλαίσιο. Δεδομένου του όγκου των νέων στοιχείων που αφορούν τη διαχείριση του καρκίνου του αιδοίου, η ESGO αποφάσισε να επικαιροποιήσει αυτές τις βασισμένες σε ενδείξεις οδηγίες και επιπλέον να καλύψει νέα θέματα προκειμένου να παρέχει ολοκληρωμένες οδηγίες για όλα τα σχετικά ζητήματα διάγνωσης και θεραπείας στον καρκίνο του αιδοίου.

Αυτές οι οδηγίες προορίζονται για χρήση από γυναικολόγους ογκολόγους, γενικούς γυναικολόγους, γυναικολόγους χειρουργούς, ακτινοθεραπευτές ογκολόγους, παθολογοανατόμους, παθολόγους ογκολόγους, ακτινολόγους, γενικούς ιατρούς, ομάδες παρηγορικής φροντίδας και επαγγελματίες υγείας. Αυτές οι οδηγίες ισχύουν για ενήλικες άνω των 18 ετών με πλακώδες καρκίνωμα του αιδοίου. Αυτές οι οδηγίες δεν αφορούν ασθενείς με άλλες ιστολογικές μορφές καρκίνου του αιδοίου και δεν περιλαμβάνουν οικονομική ανάλυση των στρατηγικών.

ΕΥΘΥΝΕΣ

Παρόλο που στόχος μας είναι να παρουσιάσουμε το υψηλότερο πρότυπο τεκμηρίωσης για τη βέλτιστη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του αιδοίου, η ESGO αναγνωρίζει ότι θα υπάρχει ευρεία μεταβλητότητα στις πρακτικές μεταξύ των διαφόρων κέντρων παγκοσμίως, καθώς και σημαντι-

κές διαφορές στην υποδομή, την πρόσβαση σε ιατρική και χειρουργική τεχνολογία, και επίσης εκπαιδευτικές, ιατρονομικές, οικονομικές και πολιτισμικές πτυχές που θα επηρεάσουν την εφαρμογή οποιωνδήποτε οδηγιών. Αυτές οι οδηγίες αποτελούν δήλωση στοιχείων και συναίνεσης της πολυεπιστημονικής ομάδας ανάπτυξης σχετικά με τις απόψεις και την προοπτική τους για τις τρέχουσες αποδεκτές προσεγγίσεις στη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του αιδείου. Κάθε κλινικός ιατρός που εφαρμόζει ή συμβουλεύεται αυτές τις οδηγίες αναμένεται να χρησιμοποιήσει ανεξάρτητη ιατρική κρίση στο πλαίσιο των ατομικών κλινικών περιστάσεων για να καθορίσει τη φροντίδα ή τη θεραπεία οποιασδήποτε ασθενούς. Αυτές οι οδηγίες δεν παρέχουν καμία δήλωση ή εγγύηση οποιουδήποτε είδους σχετικά με το περιεχόμενο, τη χρήση ή την εφαρμογή τους και αποποιούνται οποιαδήποτε ευθύνη για την εφαρμογή ή τη χρήση τους με οποιονδήποτε τρόπο.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι οδηγίες αναπτύχθηκαν χρησιμοποιώντας μια διαδικασία πέντε βημάτων όπως ορίζεται από την Επιτροπή Κατευθυντήριων Οδηγιών της ESGO (βλέπε Εικόνα 1).

Τα δυνατά σημεία της διαδικασίας περιλαμβάνουν τη δημιουργία μιας πολυεπιστημονικής διεθνούς ομάδας ανάπτυξης, τη χρήση επιστημονικών δεδομένων και διεθνούς συναίνεσης εμπειρογνομώνων για την υποστήριξη των οδηγιών, και τη χρήση μιας διεθνούς διαδικασίας εξωτερικής αξιολόγησης (ιατροί και ασθενείς). Αυτή η διαδικασία ανάπτυξης περιελάμβανε τρεις συναντήσεις της διεθνούς ομάδας ανάπτυξης, υπό την προεδρία της Δρ. Maaike H. M. Oonk (University Medical Center Groningen, Πανεπιστήμιο του Groningen, Groningen, Ολλανδία).

Η ESGO όρισε εν ενεργεία κλινικούς ιατρούς που εμπλέκονται στη διαχείριση ασθενών με καρκίνο του αιδείου και έχουν επιδείξει ηγετικό ρόλο μέσω της εμπειρογνωμοσύνης τους στην κλινική φροντίδα και την έρευνα, την εθνική και διεθνή τους δραστηριοποίηση και το προφίλ τους, καθώς και την αφοσίωσή τους στα θέματα που εξετάζονται, για να υπηρετήσουν στην επιτροπή εμπειρογνομώνων. Ο στόχος ήταν να συγκροτηθεί μια πολυεπιστημονική ομάδα ανάπτυξης και ήταν επομένως απαραίτητο να συμπεριληφθούν επαγγελματίες από σχετικές ειδικότητες (γυναικολογική ογκολογία και γυναικολογία, παθολογική, κλινική και ακτινοθεραπευτική ογκολογία, παθο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Επίπεδα τεκμηρίωσης και βαθμοί συστάσεων

Επίπεδα τεκμηρίωσης	
I	Στοιχεία από τουλάχιστον μία μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή καλής μεθοδολογικής ποιότητας (χαμηλή πιθανότητα μεροληψίας) ή μετα-αναλύσεις καλά διεξαχθεισών, τυχαιοποιημένων δοκιμών χωρίς ετερογένεια.
II	Μικρές τυχαιοποιημένες δοκιμές ή μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές με υποψία μεροληψίας (χαμηλότερη μεθοδολογική ποιότητα) ή μετα-αναλύσεις τέτοιων δοκιμών ή δοκιμών με αποδεδειγμένη ετερογένεια.
III	Προοπτικές μελέτες κοόρτης.
IV	Αναδρομικές μελέτες κοόρτης ή μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control).
V	Μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου, αναφορές περιπτώσεων, γνώμες εμπειρογνομώνων.
Βαθμοί συστάσεων	
A	Ισχυρά στοιχεία για αποτελεσματικότητα με ουσιαστικό κλινικό όφελος, συστήνεται ισχυρά.
B	Ισχυρά ή μέτρια στοιχεία για αποτελεσματικότητα αλλά με περιορισμένο κλινικό όφελος, συστήνεται γενικά.
C	Ανεπαρκή στοιχεία για αποτελεσματικότητα ή το όφελος δεν αντισταθμίζει τον κίνδυνο ή τα μειονεκτήματα (ανεπιθύμητες ενέργειες, κόστος, κ.λπ.), προαιρετικό.
D	Μέτρια στοιχεία κατά της αποτελεσματικότητας ή υπέρ ανεπιθύμητης έκβασης, γενικά δεν συστήνεται.
E	Ισχυρά στοιχεία κατά της αποτελεσματικότητας ή υπέρ ανεπιθύμητης έκβασης, ποτέ δεν συστήνεται.

λογοανατομία) για να συμβάλουν στην εγκυρότητα και την αποδοχή των οδηγιών.

Για να διασφαλιστεί ότι οι δηλώσεις βασίζονται σε ενδείξεις, η τρέχουσα βιβλιογραφία εξετάστηκε και αξιολογήθηκε κριτικά. Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικών μελετών που δημοσιεύθηκαν μεταξύ Σεπτεμβρίου 2015 και Απριλίου 2022 χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων MEDLINE. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας περιορίστηκε σε δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα. Δόθηκε προτεραιότητα σε υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, αλλά αξιολογήθηκαν επίσης μελέτες χαμηλότερων επιπέδων τεκμηρίωσης. Η λίστα αναφορών κάθε εντοπισμένου άρθρου εξετάστηκε για άλλα δυνητικά σχετικά άρθρα. Με βάση τα συλλεχθέντα στοιχεία και την κλινική εμπειρογνωμοσύνη, η διεθνής ομάδα ανάπτυξης συνέταξε οδηγίες για όλα τα θέματα. Οι επικαιροποιημένες οδηγίες διατηρήθηκαν εάν υποστηρίζονταν από επαρκώς υψηλό επίπεδο επιστημονικών δεδομένων και/ή όταν επιτεύχθηκε μεγάλη συναίνεση μεταξύ των εμπειρογνομώνων.

Μια προσαρμοσμένη έκδοση του “Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System” χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό του επιπέδου τεκμηρίωσης και του βαθμού σύστασης για καθένα από τις συστάσεις (βλέπε Πίνακα 1). Ελλείψει σαφών επιστημονικών δεδομένων, η κρίση βασίστηκε στην επαγγελματική εμπειρία και τη συναίνεση της διεθνούς ομάδας ανάπτυξης.

Η ESGO συγκρότησε μια μεγάλη πολυεπιστημονική επιτροπή εν ενεργεία κλινικών ιατρών που παρέχουν φροντίδα σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου για να λειτουργήσουν ως ανεξάρτητοι αξιολογητές για τις επικαιροποιημένες οδηγίες. Αυτοί οι αξιολογητές επιλέχθηκαν με βάση την εμπειρογνωμοσύνη τους, έπρεπε να εμπλέκονται ακόμα στην κλινική πρακτική/έρευνα και προέρχονταν από διάφορες ευρωπαϊκές και μη ευρωπαϊκές χώρες για να διασφαλιστεί μια παγκόσμια προοπτική. Συμπεριλήφθηκαν επίσης ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου. Ζητήθηκε από τους ανεξάρτητους αξιολογητές να αξιολογήσουν κάθε σύσταση σύμφωνα με τη συνάφεια και τη σκοπιμότητά της στην κλινική πρακτική (μόνο ιατροί), ώστε να ολοκληρωθούν ποσοτικές και ποιοτικές αξιολογήσεις των επικαιροποιημένων οδηγιών. Ζητήθηκε από τις ασθενείς να αξιολογήσουν ποιοτικά κάθε σύσταση (σύμφωνα με

την εμπειρία τους, τις προσωπικές τους αντιλήψεις κ.λπ.). Οι αξιολογήσεις των εξωτερικών αξιολογητών (n=206) συγκεντρώθηκαν και συζητήθηκαν από τη διεθνή ομάδα ανάπτυξης για την οριστικοποίηση της διαδικασίας επικαιροποίησης των οδηγιών.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Γενικές συστάσεις

- Ο σχεδιασμός των διερευνήσεων σταδιοποίησης και της θεραπείας πρέπει να γίνεται σε πολυεπιστημονική βάση (γενικά σε συνεδρίαση ογκολογικού συμβουλίου) και να βασίζεται στην ολοκληρωμένη και ακριβή γνώση των προγνωστικών και προβλεπτικών παραγόντων για την ογκολογική έκβαση, τις παρενέργειες και την ποιότητα ζωής [V, B].
- Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται προσεκτικά σχετικά με το προτεινόμενο διαγνωστικό και θεραπευτικό πλάνο και τις πιθανές εναλλακτικές λύσεις, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων και των οφελών όλων των επιλογών [V, B].
- Η θεραπεία πρέπει να αναλαμβάνεται από ειδική ομάδα ειδικών στη διάγνωση και διαχείριση των καρκίνων του αιδοίου [V, B].
- Η ένταξη ασθενών με καρκίνο του αιδοίου σε κλινικές δοκιμές ενθαρρύνεται [V, B].
- Η εξατομίκευση της φροντίδας σε εξειδικευμένα κέντρα και δίκτυο παραπομπής ενθαρρύνεται [V, B].
- Η υποστηρικτική φροντίδα και η ψυχολογική υποστήριξη πρέπει να προσφέρονται σε όλες τις ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας τους [V, B].

Διάγνωση και παραπομπή Ο καρκίνος του αιδοίου είναι μια σπάνια νόσος, αλλά η επίπτωση αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες, ειδικά σε γυναίκες <60 ετών. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την καθυστέρηση στη διάγνωση που συχνά συμβαίνει σε ασθενείς που παραπέμπονται με (την υποψία) καρκίνου του αιδοίου. Μια μελέτη σε ασθενείς από τη Γερμανία έδειξε μέση καθυστέρηση διάγνωσης του καρκίνου του αιδοίου που κυμαίνεται από 186 έως 328 ημέρες. Αυτό οφειλόταν συχνότερα σε λανθασμένη διάγνωση αιδοιοκολπικής φλεγμονής. Για να αποφευχθεί αυτή η καθυστέρηση, οι γυναίκες με οποιαδήποτε ενοχλήματα στο αιδοίο πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση αιδοίου με χαμηλό ουδό υποψίας. Η διάγνωση του καρκίνου του αιδοίου γίνεται με βιοψία punch (διατρητική) ή το-

μής (incision) της βλάβης του αιδοίου. Για τον ακριβή σχεδιασμό της θεραπείας (διαδικασία λεμφαδένα φρουρού (SLN) ναι/όχι, αναμενόμενη μονόπλευρη ή αμφίπλευρη λεμφική παροχέτευση η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου είναι σημαντική. Επομένως, η βιοψία εξαίρεσης (excision biopsy) πρέπει να αποφεύγεται. Σε ασθενείς με πολλαπλές βλάβες αιδοίου, όλες οι βλάβες πρέπει να βιοψούνται ξεχωριστά για να αποκλειστεί η πολυεστιακή νόσος, καθώς οι ασθενείς με πολυεστιακή νόσο δεν είναι επιλέξιμες για τη διαδικασία SLN. Επειδή ο καρκίνος του αιδοίου είναι σπάνια νόσος και το αποτέλεσμα, για παράδειγμα, της διαδικασίας SLN σχετίζεται με την εμπειρία του θεράποντος ιατρού, η θεραπεία πρέπει να συγκεντρώνεται σε κέντρα με επαρκή εμπειρία. Μια ευρωπαϊκή μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν σε κέντρα με χαμηλό όγκο περιστατικών είχαν χειρότερα ποσοστά επιβίωσης.

Συστάσεις

- Η επισκόπηση του αιδοίου ενδείκνυται για γυναίκες με συμπτώματα αιδοίου [V, B].
- Συνιστάται κλινικό σχέδιο ή/και φωτογραφίες [V, B].
- Σε κάθε ασθενή με υποψία καρκίνου του αιδοίου, η διάγνωση πρέπει να τεκμηριώνεται με βιοψία punch/τομής. Η βιοψία εξαίρεσης πρέπει να αποφεύγεται για την αρχική διάγνωση, καθώς αυτό μπορεί να εμποδίσει τον περαιτέρω σχεδιασμό της θεραπείας [V, B].
- Σε ασθενείς με πολλαπλές βλάβες αιδοίου, όλες οι βλάβες πρέπει να βιοψούνται ξεχωριστά με σαφή τεκμηρίωση της χαρτογράφησης [V, B].
- Όλες οι ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο εξειδικευμένο στη νόσο του αιδοίου και να θεραπεύονται από πολυεπιστημονική γυναικολογική ογκολογική ομάδα [V, B].

Σταδιοποίηση Η Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO) και τα συστήματα ταξινόμησης TNM χρησιμοποιούνται και τα δύο για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου και είναι στενά ευθυγραμμισμένα. Το σύστημα σταδιοποίησης FIGO αναθεωρήθηκε τελευταία φορά το 2011 από την Επιτροπή Γυναικολογικής Ογκολογίας της FIGO, καθώς η προηγούμενη ταξινόμηση FIGO 2009 περιοριζόταν από την προγνωστική της σημασία. Η αναθεωρημένη σταδιοποίηση FIGO βασίστηκε σε ανάλυση δεδομένων από την

Εθνική Βάση Δεδομένων Καρκίνου (NCDB) από το 2010 έως το 2017. Η αναθεωρημένη ταξινόμηση σταδιοποίησης έχει απλοποιηθεί από έντεκα σε οκτώ ομάδες (αλλαγή του ορίου λεμφαδένα ≤ 5 mm για στάδιο IIIA έναντι >5 mm για στάδιο IIIB το 2021 σε σύγκριση με το 2009 όπου το όριο ήταν <5 mm και ≥ 5 mm, αντίστοιχα). Ορισμένοι προγνωστικά σχετικοί παράγοντες σταδιοποίησης όγκου ανακαταναεμήθηκαν μεταξύ των υποομάδων σταδίου για να επιτευχθούν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης (η επέκταση σε μη οστικά όργανα που περιλαμβανόταν αρχικά στο στάδιο IVA το 2009 υποβαθμίστηκε σε στάδιο IIIA το 2021) (βλέπε Πίνακα 2). Το 2022, η ανάλυση Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (2010–2015) σημείωσε καλύτερα ποσοστά επιβίωσης για λεμφαδενική (48,9%) έναντι μη λεμφαδενικής συμμετοχής οργάνων (38,7%) στο στάδιο IIIA, ενώ επιβεβαιώθηκαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης μεταξύ λεμφαδενικής και μη λεμφαδενικής συμμετοχής (12,2% vs 14,9%) στο στάδιο IVA. Επιπλέον, εισήχθη μια νέα μέτρηση του βάθους διήθησης στον καρκίνο του αιδοίου στη FIGO 2021, η οποία είναι ανάλογη με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, καθώς μπορεί να αντικατοπτρίζει καλύτερα την πρόγνωση, αν και η μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών παθολογοανατόμων παραμένει μέτρια. Με βάση τα περιορισμένα στοιχεία, η ομάδα εργασίας συμβουλεύει να βασίζεται ο σχεδιασμός της θεραπείας στη συμβατική μέτρηση του βάθους διήθησης.

Η σταδιοποίηση FIGO 2021 επιτρέπει την ενσωμάτωση ευρημάτων από απεικόνιση στη σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου. Οι 8ες εκδόσεις των συστημάτων σταδιοποίησης TNM της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) και της Διεθνούς Ένωσης κατά του Καρκίνου (UICC) για το αιδοίο δημοσιεύθηκαν το 2017 και ισχύουν για πρωτοπαθή καρκινώματα. Άλλοι όγκοι, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, των μεσεγχυματικών νεοπλασμάτων και των μεταστάσεων δεν περιλαμβάνονται. Μια επόμενη έκδοση του TNM για τον καρκίνο του αιδοίου (9η έκδοση) ευθυγραμμισμένη με το σύστημα ταξινόμησης FIGO 2021 για τον καρκίνο του αιδοίου αναμένεται να είναι διαθέσιμη το 2023. Η ομάδα ανάπτυξης συνιστά τη χρήση της 8ης ταξινόμησης TNM επειδή αντικατοπτρίζει ακριβέστερα την κατάσταση του πρωτοπαθούς όγκου και του περιοχικού λεμφαδένα και είναι περισσότερο σύμφωνη με τις τρέχουσες θεραπευτικές συμβουλές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σύγκριση μεταξύ αναθεωρημένης FIGO 2021 και 8ης έκδοσης TNM 2017 για τον καρκίνο του αιδοίου

Στάδιο	Έτος	TNM	FIGO		
Στάδιο I	2009	T1 N0 M0 Όγκος περιορισμένος στο αιδοίο	IA IA: Μέγεθος όγκου ≤ 2 cm και διήθηση στρώματος ≤ 1 mm	IB T1bN0M0 IB: Μέγεθος όγκου > 2 cm ή διήθηση στρώματος > 1 mm	
Στάδιο I	2021	Όγκος περιορισμένος στο αιδοίο	IA IA: Μέγεθος όγκου ≤ 2 cm και διήθηση στρώματος ≤ 1 mm*	IB IB: Μέγεθος όγκου > 2 cm ή διήθηση στρώματος > 1 mm*	
Στάδιο II	2009	T2 N0 M0 Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στο κατώτερο ένα τρίτο της ουρήθρας, στο κατώτερο ένα τρίτο του κόλπου, ή στον πρωκτό, με αρνητικούς λεμφαδένες			
Στάδιο II	2021	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στο κατώτερο ένα τρίτο της ουρήθρας, στο κατώτερο ένα τρίτο του κόλπου, ή στον πρωκτό, με αρνητικούς λεμφαδένες			
Στάδιο III	2009	T1-T2 N1-N2 M0 Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους, με ή χωρίς επέκταση σε παρακείμενες περινεϊκές δομές (κατώτερο τρίτο ουρήθρας, κατώτερο τρίτο κόλπου, πρωκτός), με θετικούς βουβωνομηριαίους λεμφαδένες	IIIA T1-T2 N1 M0 Με μία μετάσταση σε λεμφαδένα (≥ 5 mm) ή 1-2 μεταστάσεις λεμφαδένων (< 5 mm)	IIIB T1-2 N2a, N2b M0 Με δύο ή περισσότερες μεταστάσεις λεμφαδένων (≥ 5 mm) ή τρεις ή περισσότερες μεταστάσεις (< 5 mm)	IIIC T1-2 N2c M0 Με θετικούς λεμφαδένες με εξωκαψική διασπορά
Στάδιο III	2021	T3 (μη καθηλωμένος στο οστό) ή N+ (μη ελκωμένοι/μη καθηλωμένοι) M0 Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στο ανώτερο τμήμα γειτονικών περινεϊκών δομών, ή με οποιονδήποτε αριθμό μη καθηλωμένων, μη ελκωμένων λεμφαδένων	IIIA T1-T2 N+ (≤ 5 mm και χωρίς εξωκαψική διασπορά) M0 T3 N0/N+ (≤ 5 mm και χωρίς εξωκαψική διασπορά) M0 Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στα ανώτερα δύο τρίτα της ουρήθρας, στα ανώτερα δύο τρίτα του κόλπου, στον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης, στον ορθικό βλεννογόνο, ή με μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες ≤ 5 mm	IIIB T1-3 N+ (> 5 mm και χωρίς εξωκαψική διασπορά) M0 Μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες > 5 mm	IIIC T1-3 N+ (με εξωκαψική διασπορά) M0 Μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες με εξωκαψική διασπορά
Στάδιο IV	2009	T1-T3 N3 M0-M1 Όγκος διηθεί παρακείμενες δομές ή καθηλωμένους και ελκωμένους λεμφαδένες ή απομακρυσμένες μεταστάσεις	IVA T1-T2 N3 M0 T3 οποιοδήποτε N M0 Επέκταση σε βλεννογόνο ουρήθρας και/ή κόλπου, βλεννογόνο ουροδόχου κύστης, βλεννογόνο ορθού, ή καθήλωση στο πυελικό οστό. Καθηλωμένοι ή ελκωμένοι βουβωνομηριαίοι λεμφαδένες	IVB Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1 Οποιοδήποτε απομακρυσμένες μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων πυελικών λεμφαδένων	
Στάδιο IV	2021	T3 (καθηλωμένος στο οστό) ή N+ (καθηλωμένοι/ελκωμένοι) ή M1	IVA Οποιοδήποτε T N+ (καθηλωμένοι/ελκωμένοι) M0 T3 (καθηλωμένος στο οστό) οποιοδήποτε N M0 Νόσος καθηλωμένη στο πυελικό οστό, ή καθηλωμένες/ελκωμένες μεταστάσεις περιοχικών λεμφαδένων	IVB Οποιοδήποτε T οποιοδήποτε N M1 Απομακρυσμένες μεταστάσεις	

- **Στάδιο I (FIGO 2009: IB/IA | TNM: T1a/T1b N0M0):** Όγκος περιορισμένος στο αιδοίο.
- **Στάδιο I (FIGO 2021):** IA: Όγκος ≤ 2 cm και στρωματική διήθηση ≤ 1 mm. IB: Όγκος > 2 cm ή στρωματική διήθηση > 1 mm.
- **Στάδιο II (FIGO 2009 & 2021 | TNM T2 N0 M0):** Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στο κατώτερο τριτημόριο της ουρήθρας, κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, πρωκτό με αρνητικούς λεμφαδένες.
- **Στάδιο III (FIGO 2009):** IIIA: 1 μεταστατικός λεμφαδένας (≥ 5 mm) ή 1-2 (< 5 mm). IIIB: 2+ (≥ 5 mm) ή 3+ (< 5 mm). IIIC: Θετικοί λεμφαδένες με εξωκαψική διασπορά.
- **Στάδιο III (FIGO 2021 | TNM T3):** IIIA: T1-T2 N+ (≤ 5 mm και όχι εξωκαψική). IIIB: T1-3 N+ (> 5 mm και όχι εξωκαψική). IIIC: T1-3 N+ (με εξωκαψική διασπορά).
- **Στάδιο IV (FIGO 2009):** IVA: Επέκταση σε ανώτερη ουρήθρα/κόλπο, κύστη, ορθό ή σταθεροί/εξελκωμένοι βουβωνομηριαίοι. IVB: Απομακρυσμένες μεταστάσεις.
- **Στάδιο IV (FIGO 2021):** IVA: Κάθε T N+ (σταθεροί/εξελκωμένοι) ή T3 (σταθερός στο οστό) κάθε N. IVB: Απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Συστάσεις

- Επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη ευθυγράμμιση μεταξύ της 8ης έκδοσης TNM και των ταξινομήσεων FIGO 2021, και έλλειψη στοιχείων για τη στήριξη της θεραπείας στη σταδιοποίηση FIGO 2021. Επομένως, συνιστάται η ταξινόμηση TNM [V, B].
- Σε αυτές τις συστάσεις, το προχωρημένο στάδιο νόσου ορίζεται ως κλινικό $\geq T3$ και/ή $\geq N2$ [V, B].
- Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της κατάστασης του όγκου (T), της κατάστασης των λεμφαδένων (N) και της συστηματικής (μετάσταση) κατάστασης (M) πρέπει να τεκμηριώνεται [V, B].

Παθολογοανατομία Οι ειδικοί της επιτροπής θεωρούν ότι η ευρεία χρήση ενός δομημένου συνόλου δεδομένων παθολογοανατομίας, όπως ο οδηγός αναφοράς ιστοπαθολογίας της International Collaboration on Cancer Reporting, που αναπτύχθηκε με την υποστήριξη της International Society of Gynecological Pathologists, μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο σε βελτιωμένη διαχείριση των ασθενών

αλλά αποτελεί προαπαιτούμενο για την έρευνα και για τη διεθνή συγκριτική αξιολόγηση στην υγειονομική περίθαλψη. Σημειώνεται ότι αυτό το σύνολο δεδομένων έχει αναπτυχθεί για την παθολογοανατομική αναφορά δειγμάτων εκτομής πρωτοπαθών καρκινωμάτων του αιδοίου.

Οι διαστάσεις του δείγματος αιδοιοεκτομής πρέπει να καταγράφονται στην έκθεση παθολογοανατομίας προκειμένου να δίνεται στους κλινικούς ιατρούς ένδειξη για το πόσο ριζική εκτομή έχει πραγματοποιηθεί. Η ανατομική θέση ενός καρκίνου του αιδοίου πρέπει επίσης να υποδεικνύεται σαφώς, καθώς οι όγκοι που βρίσκονται κοντά στη μέση γραμμή μπορεί να σχετίζονται με αμφίπλευρη ή ετερόπλευρη λεμφαδενική συμμετοχή. Επιπλέον, η συμμετοχή της μέσης γραμμής/κλειτορίδας παρατηρείται συχνότερα σε όγκους ανεξάρτητους από HPV.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η κατηγοριοποίηση του πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου σε υποτύπους σχετιζόμενους με HPV και ανεξάρτητους από HPV είναι υποχρεωτική και απαιτεί τη χρήση ανοσοϊστοχημείας p16.

Η ανοσοϊστοχημεία p16 είναι διαθέσιμη στα περισσότερα εργαστήρια παθολογοανατομίας και έχει δείξει καλή συσχέτιση με τον έλεγχο HPV. Ωστόσο, μόνο η λεγόμενη χρώση p16 “τύπου μπλοκ” (block-type) υποστηρίζει συσχέτιση με λοίμωξη HPV υψηλού κινδύνου. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ανεξάρτητοι από HPV καρκίνοι του αιδοίου φέρουν μεταλλάξεις TP53, τα εργαστήρια παθολογοανατομίας χρησιμοποιούν όλο και περισσότερο την ανοσοϊστοχημεία p53. Σχεδόν όλες οι βλάβες που σχετίζονται με HPV εμφανίζουν πρότυπο “άγριου τύπου” (wild-type) ανοσοαντιδραστικότητας p53, ενώ πολλοί όγκοι ανεξάρτητοι από HPV και πρόδρομες βλάβες συνήθως εμφανίζουν ανώμαλη ανοσοαντιδραστικότητα “τύπου μετάλλαξης”, η οποία μπορεί να είναι έντονα θετική ή εντελώς αρνητική. Επιπλέον, υπάρχουν αναδυόμενα στοιχεία ότι οι όγκοι που σχετίζονται με HPV και είναι TP53 άγριου τύπου μπορεί να δείχνουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους που φέρουν μεταλλάξεις TP53.

Η μέτρηση των διαστάσεων του όγκου και του βάθους διήθησης είναι απαραίτητη για σκοπούς σταδιοποίησης. Το μέγιστο βάθος διήθησης του όγκου πρέπει να μετράται με ακρίβεια, καθώς διήθηση > 1 mm συνήθως οδηγεί σε χειρουργική σταδιοποίηση λεμφαδένων. Η συμβατική μέτρηση λαμβάνεται από την πιο επιπολής δερματική στιβαδα έως το βαθύτερο σημείο διήθησης. Μια εναλλακτική μέθοδος μέτρησης του βάθους διή-

θησης έχει προταθεί πρόσφατα: το βάθος διήθησης μετράται από τη βασική μεμβράνη της γειτονικής δυσπλαστικής εμφάθυνσης (rete ridge) έως το βαθύτερο σημείο διήθησης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η μέθοδος έχει δείξει ότι υποβαθμίζει ορισμένους όγκους Σταδίου IB σε IA, δύο αναδρομικές μελέτες έδειξαν συνολικά καλή πρόγνωση σε υποβαθμισμένους ασθενείς. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για την επικύρωση αυτής της εναλλακτικής μεθόδου.

Η λεμφαγγειακή διήθηση (LVSI) αντιπροσωπεύει έναν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα στο πλακώδες καρκίνωμα του αιδοίου. Ωστόσο, ο προγνωστικός της ρόλος στον καρκίνο του αιδοίου είναι ακόμα φτωχά κατανοητός. Επιπλέον, υπάρχει ουσιαστική μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών όσον αφορά τα διαγνωστικά όρια. Αρκετές αναδρομικές μελέτες έδειξαν επίσης τον προγνωστικό ρόλο της περινευρικής διήθησης, η οποία σχετίζεται με βραχύτερη επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής βάσει πολυπαραγοντικής ανάλυσης σε δύο μελέτες.

Όσον αφορά την κατάσταση των ορίων στον καρκίνο του αιδοίου, πρόσφατες μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στην υποτροπή μεταξύ χειρουργικού ορίου ελεύθερου νόσου <8 mm και ≥8 mm. Είναι επίσης πιθανό ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος για πλακώδες καρκίνωμα ανεξάρτητο από HPV, ειδικά όταν υπάρχουν πρόδρομες βλάβες ανεξάρτητες από HPV στα όρια εκτομής. Σχετικά με αυτό, η έκθεση παθολογοανατομίας πρέπει να υποδεικνύει σαφώς την παρουσία πρόδρομων βλαβών σχετιζόμενων ή ανεξάρτητων από HPV και τις σχέσεις τους με τα χειρουργικά όρια.

Συστάσεις

- Ο χειρουργός πρέπει να εξασφαλίζει το δείγμα με τρόπο που να επιτρέπει ακριβή προσανατολισμό από τον παθολογοανατόμο. Η ανατομική θέση ενός καρκίνου του αιδοίου πρέπει να υποδεικνύεται σαφώς. Οι λεμφαδενικές περιοχές και/ή ο SLN πρέπει να αποστέλλονται ως ξεχωριστά δείγματα [III, A].
- Οι εκθέσεις παθολογοανατομίας πρέπει να περιλαμβάνουν [III, A]:
 - Διαστάσεις δείγματος
 - Διαστάσεις όγκου
 - Ιστολογικό τύπο (5η έκδοση της ταξινόμησης ΠΟΥ 2020)

- Βάθος διήθησης (συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον της μεθόδου A, και κατά προτίμηση της μεθόδου B)
 - Κατάσταση ορίων όγκου (απόσταση από πλευρικά και εν τω βάθει επίπεδα εκτομής σε χιλιοστά)
 - Παρουσία ή απουσία LVSI και περινευρικής διήθησης
 - Παρουσία ή απουσία προκακοήθους νόσου, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας στα όρια εκτομής
 - Λεμφαδένες ανά θέση (συνολικός αριθμός, αριθμός εμπλεκόμενων λεμφαδένων, μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης, εξωλεμφαδενική επέκταση)
 - Παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM) για χειρουργικό δείγμα.
- Η πρόελευση/ονομασία όλων των κύβων ιστού πρέπει να καταγράφεται (κωδικός μπλοκ). Αυτή η πληροφορία πρέπει να τεκμηριώνεται στην έκθεση παθολογοανατομίας και είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περίπτωση εξωτερικής ανασκόπησης [IV, A].
 - Η ανοσοϊστοχημεία για p16 (δείκτης υποκατάστατο για λοίμωξη HPV) ή ο μοριακός έλεγχος για HPV είναι υποχρεωτικός για τη σωστή ταξινόμηση της συσχέτισης με HPV. Για καρκίνωμα ανεξάρτητο από HPV και για διαφοροποιημένη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αιδοίου, συνιστάται ανοσοϊστοχημεία p53 [III, A].
 - Η παθολογοανατομική αξιολόγηση του SLN πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τρεις τομές ανά χιλιοστό. Εάν οι τομές αιματοξυλίνης και ηωσίνης είναι αρνητικές, πρέπει να πραγματοποιηθεί ανοσοϊστοχημεία για κυτοκερατίνη [III, A].

Προεχειρητικός έλεγχος Το μέγεθος, το βάθος της διήθησης, η απόσταση από τη μέση γραμμή, ο ιστολογικός τύπος και η εκτίμηση της διασποράς της νόσου συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης των λεμφαδένων καθορίζουν την επιλογή για την πρωτογενή θεραπεία. Σε περίπτωση πολυεστιακής νόσου, η μεγαλύτερη βλάβη, η βλάβη με το μεγαλύτερο βάθος διήθησης ή η βλάβη που βρίσκεται πλησιέστερα στη μέση γραμμή πρέπει να αξιολογείται ως η κυρίαρχη βλάβη για την καθοδήγηση του σχεδιασμού θεραπείας. Σε όγκους ανεξάρτητους από HPV, ο καρκίνος του αιδοίου

παρουσιάζεται συχνά ως ενιαία μάζα ή έλκος στα μεγάλα ή μικρά χείλη, κοντά στη μέση γραμμή. Σε όγκους σχετιζόμενους με HPV, οι πολυεστιακές βλάβες και η ταυτόχρονη τραχηλική νεοπλασία είναι πιο συχνές. Πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή της ουρήθρας, του κόλπου και/ή του πρωκτού είναι σημαντικές για τον σχεδιασμό της θεραπείας και την ενημέρωση της ασθενούς. Εκτός από την εξέταση του αιδοίου, πρέπει να δοθεί έμφαση στην αξιολόγηση του κόλπου, του τραχήλου και του πρωκτού λόγω της πολυεστιακής φύσης των κατώτερων πρωκτογεννητικών πλακωδών ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων. Ακόμη και με φυσιολογικά ευρήματα, συνιστάται κυτταρολογική εξέταση και τεστ HPV από τράχηλο/κόλπο. Εάν ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις ή διηθητικός όγκος συνεχίζονται στον πρωκτό, συνιστάται πρωκτοσκόπηση και, ανάλογα με τα ευρήματα, διαβούλευση με χειρουργό παχέος εντέρου.

Για τοπικά προχωρημένους όγκους που εμπλέκουν σαφώς τις μέσες δομές (ουρήθρα, κόλπος ή ορθό) ή σε περίπτωση αμφίβουλης συμμετοχής ανεξαρτήτως μεγέθους πρωτοπαθούς όγκου, πρέπει να χρησιμοποιούνται απεικονιστικές τεχνικές για την εκτίμηση της έκτασης της διήθησης των εν τω βάθει πυελικών δομών (διάφραγμα, ουρήθρα, κύστη, κόλπος, πρωκτικός σωλήνας και ορθό). Τόσο ο υπέρηχος όσο και η MRI πυέλου επιτρέπουν υψηλή ανάλυση μαλακών μορίων στην πύελο. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ουρογεννητικής Ακτινολογίας (ESUR) για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου, το προτεινόμενο τυποποιημένο πρωτόκολλο MRI περιλαμβάνει MRI πυέλου, συμπεριλαμβανομένης απεικόνισης υψηλής ανάλυσης T2 και T1 turbo spin echo, απεικόνιση σταθμισμένη σε διάχυση (DWI) και δυναμική απεικόνιση ενισχυμένη με σκιαγραφικό (DCE-MRI) της πυέλου και της βουβωνικής χώρας για τοπικοπεριοχική σταδιοποίηση, και single-shot fast spin echo T2-σταθμισμένη απεικόνιση και DWI της άνω κοιλίας για την αξιολόγηση των παρααορτικών λεμφαδένων. Η δομημένη αναφορά βοηθά στην επικοινωνία κλινικά σχετικών πληροφοριών στον παραπέμποντα ιατρό.

Η προσεκτική αξιολόγηση των περιοχικών λεμφαδένων με απεικόνιση, εκτός από τη φυσική εξέταση, απαιτείται πάντα, εκτός από τους όγκους T1a, για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής και την απόφαση για τη χειρουργική προσέγγιση: (α) εάν οι λεμφαδένες είναι κλινικά αρνητικοί για τη διερεύνηση της παρουσίας μη

ψηλαφητής μετάστασης και (β) εάν οι βουβωνομηριαίοι λεμφαδένες είναι κλινικά ψηλαφητοί (ύποπτοι ή ογκώδεις) για την επιβεβαίωση της υποψίας και την παροχή πληροφοριών σχετικά με την απόσταση της μετάστασης από το δέρμα και τα αιμοφόρα αγγεία. Η υπερηχογραφική εξέταση από μόνη της είναι η μέθοδος εκλογής για την προεγχειρητική αξιολόγηση των περιοχικών βουβωνομηριαίων λεμφαδένων εάν πραγματοποιείται από εκπαιδευμένο εξεταστή. Οι ανιχνευτές υπερήχων υψηλής ανάλυσης σε συνδυασμό με έγχρωμο Doppler μπορούν να δείξουν λεπτομερείς αλλαγές στη μορφολογία των λεμφαδένων και την αγγειακή αρχιτεκτονική. Εκτός από την εξαιρετική ακρίβεια του υπερήχου στον καθορισμό της κατάστασης των λεμφαδένων, είναι μια ευρέως διαθέσιμη διαδικασία χαμηλού κόστους που μπορεί να ενσωματωθεί στην πρώτη επίσκεψη εξωτερικών ασθενών. Επιπλέον, η κατευθυνόμενη με υπέρηχο βιοψία μπορεί να ολοκληρωθεί σε μία μόνο επίσκεψη. Το 2021, η ομάδα Vulvar International Tumor Analysis (VITA) δημοσίευσε μια διεθνή συναίνεση σχετικά με τυποποιημένους όρους υπερήχων, ορισμούς και μεθοδολογία για την αξιολόγηση των βουβωνομηριαίων λεμφαδένων για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του αιδοίου. Εναλλακτικές διερευνήσεις περιλαμβάνουν [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography (18F-FDG-PET-CT) και MRI. Η CT έχει χαμηλή διαγνωστική απόδοση στη διάγνωση μεταστάσεων βουβωνομηριαίων λεμφαδένων και επομένως δεν συνιστάται για εντοπισμένο καρκίνο του αιδοίου χωρίς κλινική ένδειξη μεταστάσεων βουβωνομηριαίων λεμφαδένων. Σε περίπτωση μεμονωμένων ύποπτων ευρημάτων στη βουβωνική χώρα σε MRI, CT και 18F-FDG-PET-CT, συνιστάται επακόλουθη συσχέτιση με υπερηχογραφικά ευρήματα ± κατευθυνόμενη με υπέρηχο βιοψία σε περίπτωση που αυτό θα άλλαζε την πρωτογενή θεραπεία.

Όταν υπάρχει υποψία μεταστατικής συμμετοχής βουβωνομηριαίων λεμφαδένων και/ή προχωρημένης νόσου ($\geq T3$), πρέπει να διενεργείται CT ολόκληρου του σώματος με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και κάλυψη της βουβωνομηριαίας περιοχής ή 18F-FDG-PET-CT για να αποκλειστεί η συμμετοχή πυελικών λεμφαδένων και η παρουσία άλλων απομακρυσμένων μεταστάσεων. Για αμφίβουλες απομακρυσμένες μεταστάσεις, πρέπει να διενεργείται βιοψία όποτε είναι δυνατόν, με προτίμηση σε tru-cut ή core needle βιοψία για τη λήψη επαρκούς υλικού για ιστολογική ανάλυση,

αν και η βιοψία με λεπτή βελόνα (FNA) μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη για μικρή ύποπτη μεταστατική βλάβη (π.χ. πυελικοί, παρααορτικοί, μεσοθωρακικοί λεμφαδένες, μετάσταση πνεύμονα, κ.λπ.).

Δεδομένου ότι περισσότερο από το ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου του αιδοίου αφορά ηλικιωμένες γυναίκες (35% άνω των 75 ετών), είναι σημαντικό να αξιολογείται προσεκτικά η καταλληλότητα αυτών των ασθενών για θεραπεία ειδική για τον καρκίνο, λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική προσδοκώμενη διάρκεια ζωής και τους ειδικούς στόχους σε σχέση με τη διάγνωση του καρκίνου, πριν από την έναρξη εκτεταμένης προ-θεραπευτικής αξιολόγησης. Συνιστάται συνεργασία μεταξύ κλινικού ιατρού εκπαιδευμένου στη γηριατρική και ογκολόγου στη φροντίδα μιας ηλικιωμένης ασθενούς με καρκίνο. Εργαλεία γηριατρικού ελέγχου χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο που θα ωφελούνταν από μια ολοκληρωμένη γηριατρική αξιολόγηση.

Συστάσεις

- Ο προεγχειρητικός έλεγχος περιλαμβάνει ιατρικό ιστορικό, γενική αξιολόγηση και καταγραφή συνοδών νοσημάτων, αξιολόγηση ευθραυστότητας (frailty assessment), κλινική εξέταση, βιοψία όλων των ύποπτων περιοχών ακολουθούμενη από παθολογοανατομική ανασκόπηση και απεικόνιση όπως ενδείκνυται [V, B].
- Η κλινική εξέταση πρέπει να τεκμηριώνει τη θέση του όγκου (μεγάλα/μικρά χείλη/βαρθολίνειος αδένας, κλειτορίδα, εφήβαιο ή περίνεο) και την πλευρικότητα (εάν είναι σχετική), την πολυεστιακότητα του όγκου, το μέγεθος κάθε βλάβης ξεχωριστά, την πλησιέστερη απόσταση από τη μέση γραμμή και τη διήθηση και απόσταση από ουρήθρα/κόλπο/πρωκτό, και την κινητικότητα του όγκου. Συνιστάται φωτογραφία ή κλινικό σχέδιο [V, B].
- Σε προχωρημένο στάδιο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αμφίχειρης κολπικής και ορθικής εξέτασης [V, B].
- Η ψηλάφηση των βουβωνομηριαίων λεμφαδένων πρέπει να περιλαμβάνεται για την εκτίμηση της πλευρικότητας, της θέσης, του μεγέθους, της κινητικότητας, της σύστασης, του δέρματος πάνω από τους λεμφαδένες [V, B].
- Συνιστάται αξιολόγηση τραχήλου/κόλπου/πρωκτού, συμπεριλαμβανομένης κυτταρολογίας και τεστ HPV από τράχηλο/κόλπο [IV, B].
- Για όγκους pT1a (όγκος ≤ 2 cm περιορισμένος στο αιδοίο και/ή το περίνεο, με στρωματική διήθηση ≤ 1 mm), δεν απαιτείται περαιτέρω απεικόνιση [III, B].
- Σε ασθενείς που εξετάζονται για διαδικασία SLN, συνιστάται απεικόνιση βουβωνομηριαίων λεμφαδένων με υπέρηχο [III, B].
- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, συνιστάται συστηματική σταδιοποίηση (συμπεριλαμβανομένων πυελικών λεμφαδένων και απομακρυσμένων οργάνων) με CT (θώρακος/κοιλίας/πυέλου) ή 18F-FDG-PET-CT [III, B].
- Ύποπτοι βουβωνομηριαίοι λεμφαδένες (στην απεικόνιση) πρέπει να αξιολογούνται με κατευθυνόμενη με υπέρηχο βιοψία με λεπτή βελόνα ή core needle εάν αυτό θα άλλαζε την πρωτογενή θεραπεία [III, A].
- Εάν ο διηθητικός όγκος εμπλέκει κλινικά περιβάλλοντες ιστούς (όγκοι $\geq T2$) ή εάν το εύρημα είναι αμφίβολο, συνιστάται αξιολόγηση εξω-αιδοικών δομών (διαφράγματα, ουρήθρα, κύστη, κόλπος, τράχηλος και πρωκτικός σωλήνας) με MRI [IV, B]. Σε εξειδικευμένα κέντρα με διαθέσιμο εκπαιδευμένο εξεταστή υπερήχων, ο διακολπικός/διορθικός/περινεϊκός υπέρηχος μπορεί να είναι μια επιλογή στον καθορισμό της τοπικής σταδιοποίησης [V, C].
- Συνιστάται η χρήση δομημένης αναφοράς και τυποποιημένου πρωτοκόλλου απεικόνισης [IV, B].
- Οι αμφίβολες απομακρυσμένες μεταστάσεις πρέπει να βιοψούνται (αν είναι δυνατόν) για να αποφευχθεί η ακατάλληλη θεραπεία [V, B].

Χειρουργική διαχείριση Ο όγκος του αιδοίου πρέπει να αφαιρείται με ριζική τοπική εκτομή. Για πολλά χρόνια, ο πρωταρχικός στόχος ήταν η επίτευξη ορίων ελεύθερων όγκου τουλάχιστον 8 mm. Μεγάλες πρόσφατες μελέτες δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν τη σχέση μεταξύ της απόστασης ορίου ελεύθερου όγκου και της συχνότητας τοπικών υποτροπών. Τα στοιχεία για το όριο των 8 mm είναι πολύ χαμηλά. Η συζήτηση για το βέλτιστο όριο ελεύθερο όγκου προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος τοπικών υποτροπών συνεχίζεται ακόμα. Η ομάδα εργασίας συμβουλεύει την στόχευση σε όρια ελεύθερα όγκου. Ένα παθολο-

γοανατομικό ελάχιστο όριο >2–3 mm φαίνεται επαρκές, αλλά το βέλτιστο όριο παραμένει να αποφασιστεί. Για να επιτευχθεί αυτό, συνιστάται επαρκές χειρουργικό όριο εκτομής· ωστόσο, σε περίπτωση όγκων μέσης γραμμής κοντά στην κλειτορίδα/ουρήθρα/πρωκτό, αυτό μπορεί να διακυβεύσει την απόσταση του ορίου.

Όγκοι με βάθος διήθησης ≤ 1 mm δεν χρειάζονται θεραπεία βουβωνικής χώρας. Πρέπει να γνωρίζει κανείς το γεγονός ότι η FIGO 2021 περιέλαβε έναν νέο τρόπο μέτρησης του βάθους διήθησης, με τον οποίο ένα μέρος των πρώην ασθενών σταδίου IB κατά FIGO θα ταξινομείται πλέον ως στάδιο IA κατά FIGO.

Η διαδικασία SLN ενδείκνυται σε όλες τις ασθενείς με πρωτοπαθή μονήρη όγκο <4 cm με βάθος διήθησης >1 mm και χωρίς ύποπτους λεμφαδένες. Αμφίπλευρη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς με όγκο ≥ 4 cm και σε πολυεστιακή νόσο. Οι συστάσεις για τη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή παραμένουν αμετάβλητες από τη δημοσίευση των προηγούμενων οδηγιών. Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τη βιντεοσκοπική προσέγγιση για τη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή. Οι μελέτες δείχνουν μείωση των επιπλοκών. Ωστόσο, δεν έχουν πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένες ή επαρκώς ισχυρές προοπτικές μελέτες με επαρκή παρακολούθηση για να εγγραφούν την ογκολογική ασφάλεια. Προς το παρόν, αυτή η τεχνική πρέπει να εκτελείται μόνο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών.

Η θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου προχωρημένου σταδίου συχνά περιλαμβάνει πολλαπλές θεραπευτικές μεθόδους. Η πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία μπορεί να αποτρέψει την ανάγκη για χειρουργική επέμβαση εξεντέρωσης, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι η θεραπεία εκλογής. Ο σχεδιασμός της θεραπείας εξατομικεύεται στη νόσο προχωρημένου σταδίου και εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου και την παρουσία περιοχικών και/ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επίσης, η συννοσηρότητα και/ή η ευθραυστότητα της ασθενούς επηρεάζει τον σχεδιασμό της θεραπείας. Επομένως, απαιτείται πολυεπιστημονικό πλαίσιο για τη βελτιστοποίηση του σχεδιασμού θεραπείας.

Αρκετές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με διαφορετικές επανορθωτικές τεχνικές για το κλείσιμο μεγάλων τραυμάτων αιδοίου. Η ομάδα εργασίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι καμία

προτιμώμενη τεχνική δεν μπορεί να συστηθεί, αλλά είναι σημαντικό να εξετάζεται η αποκατάσταση σε περιπτώσεις όπου το κλείσιμο του τραύματος θα είναι δύσκολο αλλά και σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η αποκατάσταση θα δώσει καλύτερο κοσμητικό και/ή λειτουργικό αποτέλεσμα (για παράδειγμα, για τη διατήρηση της σεξουαλικής λειτουργίας). Επομένως, απαιτείται διαθεσιμότητα δεξιοτήτων επανορθωτικής χειρουργικής ως μέρος της διεπιστημονικής ομάδας τόσο σε πρώιμο όσο και σε προχωρημένο στάδιο νόσου.

Συστάσεις

Τοπική θεραπεία

- Συνιστάται ριζική τοπική εκτομή με στόχο την επίτευξη ιστολογικά ελεύθερων ορίων όγκου [III, B].
- Η επέκταση της πρωτογενούς εκτομής επιφανειακά ώστε να περιλαμβάνει παρακείμενη διαφοροποιημένη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αιδοίου συνιστάται ιδιαίτερα [IV, B].
- Σε πολυεστιακή διηθητική νόσο, μπορεί να εξεταστεί η ριζική εκτομή κάθε βλάβης ως ξεχωριστή οντότητα. Η αιδοιοεκτομή μπορεί να απαιτείται σε περιπτώσεις με πολυεστιακή διήθηση που αναπτύσσεται σε έδαφος εκτεταμένης δερματοπάθειας αιδοίου [IV, C].
- Η βέλτιστη ριζικότητα της εκτομής παραμένει να καθοριστεί. Είναι αποδεκτό και συχνά επιθυμητό να περιορίζεται η ριζικότητα προκειμένου να διατηρηθεί η δομή και η λειτουργία (π.χ. διατήρηση δομών μέσης γραμμής όπως κλειτορίδα, πρωκτός και ουρήθρα) [IV, C].
- Όταν η διηθητική νόσος επεκτείνεται στα όρια εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου, η επανεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής εάν είναι εφικτή [III, A].
- Οι ασθενείς προχωρημένου σταδίου πρέπει να αξιολογούνται σε πολυεπιστημονικό πλαίσιο για τον καθορισμό της βέλτιστης επιλογής και σειράς των θεραπευτικών μεθόδων [V, B].

Θεραπεία βουβωνικής χώρας

- Η θεραπεία βουβωνικής χώρας πρέπει να εκτελείται για όγκους >T1a (μέθοδος μέτρησης βάθους διήθησης σύμφωνα με την 8η έκδοση της ταξινόμησης TNM) [IV, B]. Χειρουργική αμφίπλευρη αξιολόγηση πρέπει να εκτελείται για μη πλευρικούς όγκους (μέσο όριο <1 cm από τη μέση γραμμή) [III, B].

- Για μονήρεις όγκους <4 cm χωρίς ύποπτους βουβωνομηριαίους λεμφαδένες στην κλινική εξέταση και απεικόνιση, συνιστάται η διαδικασία SLN [III, B].
- Για όγκους ≥4 cm και/ή σε περίπτωση πολυεστιακής διηθητικής νόσου, η βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή με ξεχωριστές τομές είναι υποχρεωτική. Σε πλευρικούς όγκους πρέπει να εκτελείται τουλάχιστον ομόπλευρη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή [III, A]. Η ετερόπλευρη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή μπορεί να εκτελεστεί όταν η ομόπλευρη λεμφαδενεκτομή έχει καταδείξει μεταστατική νόσο [IV, C].
- Όταν ενδείκνυται λεμφαδενεκτομή, πρέπει να αφαιρούνται οι επιπολής και οι εν τω βάθει μηριαίοι λεμφαδένες [IV, B].
- Η διατήρηση της σαφηνούς φλέβας συνιστάται [IV, C].
- Η βέλτιστη διαχείριση της βουβωνικής χώρας για διευρυμένους, αποδεδειγμένα μεταστατικούς λεμφαδένες (βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή ή μεμονωμένη αφαίρεση/debulking μόνο) παραμένει να καθοριστεί και η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται [IV, C].

Επανορθωτική χειρουργική

- Η διαθεσιμότητα δεξιοτήτων επανορθωτικής χειρουργικής ως μέρος της πολυεπιστημονικής ομάδας απαιτείται τόσο σε πρώιμο όσο και σε προχωρημένο στάδιο νόσου. Ο τύπος της αποκατάστασης βασίζεται στα χαρακτηριστικά της ασθενούς/όγκου και την εμπειρία της χειρουργικής ομάδας [IV, B].

Διαδικασία SLN (Λεμφαδένα Φρουρού) Ο λεμφαδενικός καθαρισμός SLN για πρώιμο καρκίνο του αιδοίου φαίνεται ασφαλής, ακριβής και αποδοτικός ως προς το κόστος. Οι προϋποθέσεις για τον καθαρισμό SLN παραμένουν αμετάβλητες από τις προηγούμενες οδηγίες και θα υποστήριζαν τη χρήση του καθαρισμού SLN ως εναλλακτική της βουβωνομηριαίας λεμφαδενεκτομής για μικρούς (<4 cm), μονήρεις όγκους χωρίς κλινική υποψία μετάστασης λεμφαδένων. Όπως έχει τεκμηριωθεί προηγουμένως, οι τεχνικές συνδυασμένης ανίχνευσης είναι οι πιο ακριβείς στον πρώιμο καρκίνο του αιδοίου. Προς το παρόν, τα στοιχεία θα υποστήριζαν τον συνδυασμό μπλε χρωστικής και νανοκολλοειδούς Tc99m. Σημειώνεται ότι αυτή ήταν η συνιστώμενη μέθοδος ανίχνευσης για τη μεγάλη μελέτη GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar Cancer V (GROINSS-V).

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση του πράσινου ινδοκυανίνης (ICG) ως εναλλακτική της μπλε χρωστικής. Στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη τους, οι Deken et al κατέδειξαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την ανίχνευση φρουρού λεμφαδένα μεταξύ ισότοπου/ICG σε σύγκριση με τη συμβατική συνδυασμένη ανίχνευση με ισότοπο/μπλε χρωστική. Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που εντόπισε 13 μελέτες μεταξύ 2011 και 2020 πρότεινε παρόμοια ποσοστά ανίχνευσης για SLN με το χρυσό πρότυπο του τεχνητίου. Οι συγγραφείς τονίζουν την πιθανή πτώση στα ποσοστά ανίχνευσης παρουσία μεταστατικής νόσου και επισημαίνουν αυξημένη αποτυχία μεθόδου σε περιπτώσεις παχύσαρκων ασθενών και όγκων μέσης γραμμής. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Di Donna et al παρέχει περαιτέρω στοιχεία για την υποστήριξη της χρησιμότητας του ICG στον καθαρισμό SLN για πρώιμο καρκίνο του αιδοίου. Η χρήση του ICG φαίνεται να σχετίζεται με καμπύλη εκμάθησης. Τα πρωτόκολλα για τη χρήση ICG παραμένουν ετερογενή και το βέλτιστο πρωτόκολλο παραμένει να καθοριστεί. Προς το παρόν, μια τεχνική συνδυασμού που περιλαμβάνει ισότοπο και είτε μπλε χρωστική είτε ICG φαίνεται να παρέχει τα υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης και αποδεδειγμένη κλινική αποτελεσματικότητα. Το προεγχειρητικό λεμφαγγειοσπινθηρογράφημα συνιστάται για την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη θέση και τον αριθμό των φρουρών λεμφαδένων.

Προς το παρόν, λείπουν στοιχεία για τη χρήση της διαδικασίας SLN στην περίπτωση υποτροπιάζοντος καρκίνου. Μια μικρή μελέτη προτείνει ότι η τεχνική είναι εφικτή, αλλά ότι τα ποσοστά ανίχνευσης είναι χαμηλότερα και η λεμφική αποχέτευση μπορεί να είναι ασυνήθιστη μετά από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση. Αυτός ο τομέας χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, αλλά περιλαμβάνεται σχόλιο στις οδηγίες για να βοηθήσει την κλινική πρακτική.

Η ανεύρεση μεταστατικής νόσου σε έναν SLN πρέπει να οδηγήσει σε πρόσθετη θεραπεία στην εμπλεκόμενη βουβωνομηριαία περιοχή. Αν και η διεγχειρητική ταχεία βιοψία μπορεί να εξεταστεί, τυπικά σε μια προσπάθεια αποφυγής δεύτερης χειρουργικής διαδικασίας, συνιστάται προσοχή λόγω του πιθανού κινδύνου απώλειας μικρομεταστάσεων στην τελική ιστολογία και της ανάγκης για ακριβή μέτρηση των μεταστατικών εναποθέσεων. Μια αναδρομική θεσμική μελέτη που δημοσιεύθηκε μετά την ανασκόπηση των οδηγιών παρέχει κάποια διαβεβαίωση ως προς αυτό.

Η μεγάλη (n=1535) προοπτική, πολυκεντρική μελέτη GROINSS-V II στόχευε να τεκμηριώσει την ασφάλεια της αντικατάστασης της βουβωνομηριαίας λεμφαδενεκτομής με ακτινοθεραπεία για ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του αιδοίου που βρέθηκαν να έχουν μετάσταση σε SLN. Η ανάλυση της μεμονωμένης υποτροπής στη βουβωνική χώρα στους πρώτους 91 ασθενείς εντόπισε την παρουσία μακρομεταστατικής νόσου (>2 mm) σε εννέα από δέκα ασθενείς. Το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μόνο σε ασθενείς με μικρομεταστατική (≤ 2 mm) νόσο στον φρουρό λεμφαδένα να λάβουν ακτινοθεραπεία βουβωνομηριαίου λεμφαδένα χωρίς περαιτέρω χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς με μακρομεταστατική νόσο αντιμετωπίστηκαν με βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή ως πρότυπο φροντίδας με πρόσθετη ακτινοθεραπεία για εκείνες τις ασθενείς με περισσότερες από μία μεταστάσεις λεμφαδένων ή στις οποίες υπήρχε εξωκαψική διασπορά. Οι συγγραφείς αναφέρουν διάμεση παρακολούθηση 24,3 μηνών. Τα ποσοστά υποτροπής για εκείνες τις ασθενείς με μικρομετάσταση SLN (≤ 2 mm) που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία χωρίς λεμφαδενεκτομή ήταν χαμηλά (1,6%, 95% CI 0% έως 3,9%) με αποδεκτά επίπεδα τοξικότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία.

Οι αναδρομικές μελέτες παρέχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια της παράλειψης θεραπείας στη μη προσβεβλημένη βουβωνική χώρα σε ασθενείς με μονόπλευρη θετικότητα σε αμφίπλευρο καθαρισμό SLN. Οι Woelber et al, Nica et al και Ignatov et al παρατήρησαν ποσοστά ετερόπλευρων μη φρουρών θετικών λεμφαδένων 0% (0/28), 5,3% (1/19) και 0% (0/62), αντίστοιχα. Αντίθετα, δεδομένα από ένα μόνο ίδρυμα εντόπισαν ετερόπλευρη θετικότητα σε 22% (4/18). Μια πιο πρόσφατη μεγαλύτερη (n=244), προοπτική μελέτη από την ομάδα δοκιμών GROINSS-V παρέχει στοιχεία για την υποστήριξη της παράλειψης περαιτέρω θεραπείας στη μη προσβεβλημένη βουβωνική χώρα, υπό την προϋπόθεση ότι έχει εντοπιστεί αμφίπλευρη λεμφική αποχέτευση για πραγματικούς όγκους μέσης γραμμής. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η επίπτωση μιας μη φρουρού, ετερόπλευρης μετάστασης είναι 2,9% (7/244; 95% CI 1,4% έως 5,8%), συγκρίσιμη με τον κίνδυνο υποτροπής βουβωνικής χώρας μετά από αρνητικό καθαρισμό SLN. Συνιστάται προσοχή με όγκους >3 cm, με τους συγγραφείς να τονίζουν ότι η πλειοψηφία των μη φρουρών ετερόπλευρων μεταστάσεων εμφανίστηκε σε αυτούς τους μεγαλύτερους όγκους.

Συστάσεις

- Η διαδικασία SLN συνιστάται σε ασθενείς με μονήρεις καρκίνους <4 cm, >T1a, χωρίς ύποπτους βουβωνομηριαίους λεμφαδένες [II, B].
- Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της διαδικασίας SLN στην περίπτωση υποτροπιάζουσας νόσου [IV, C].
- Η χρήση ραδιενεργού ιχνηθέτη (Tc99/νανοκolloειδής) είναι υποχρεωτική [II, A].
- Τεχνικές συνδυασμένης ανίχνευσης με ισότοπο και είτε μπλε χρωστική είτε ICG συνιστώνται [II, B]. Όταν χρησιμοποιείται ως μέρος τεχνικής συνδυασμού, το ICG φαίνεται πιο αποτελεσματικό από την μπλε χρωστική στην ανίχνευση του SLN, αν και το πρωτόκολλο απεικόνισης παραμένει να καθορισθεί [II, B].
- Το λεμφαγγειοσπινθηρογράφημα συνιστάται για να επιτραπεί η προεγχειρητική ταυτοποίηση, η θέση και ο αριθμός των SLN [III, C].
- Η διεγχειρητική ταχεία βιοψία είναι προαιρετική, ισορροπώντας τη σημασία της ακριβούς μέτρησης του μεγέθους της μετάστασης λεμφαδένα και τον αυξημένο κίνδυνο απώλειας μικρομεταστάσεων στην τελική παθολογοανατομία έναντι της επίπτωσης μιας δεύτερης χειρουργικής διαδικασίας [IV, C].
- Όταν δεν βρίσκεται SLN (αποτυχία μεθόδου), πρέπει να εκτελείται βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή [I, A].
- Για όγκους που εμπλέκουν τη μέση γραμμή, η αμφίπλευρη ανίχνευση SLN είναι υποχρεωτική. Όταν επιτυγχάνεται μόνο μονόπλευρη ανίχνευση SLN, πρέπει να εκτελείται ετερόπλευρη βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή [I, A].
- Όταν εντοπίζονται καρκινικά κύτταρα, τόσο μεταστάσεις όσο και μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, στον SLN, ενδείκνυται πρόσθετη θεραπεία στην εμπλεκόμενη βουβωνομηριαία περιοχή [I, A].
- Όταν εντοπίζεται μακρομεταστατική (>2 mm) νόσος στον SLN, πρέπει να εκτελείται βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή της προσβεβλημένης θέσης [I, A].
- Η βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή μπορεί να παραλειφθεί με ασφάλεια υπέρ της ακτινοθεραπείας όταν εντοπίζεται μικρομεταστατική νόσος (≤ 2 mm) ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα στον μεταστατικό SLN [III, B].

- Για ασθενείς που υποβάλλονται σε αμφίπλευρη διαδικασία SLN, οι οποίες βρίσκονται να έχουν μονόπλευρη μετάσταση, η επίπτωση ετερόπλευρης μετάστασης είναι χαμηλή και η περαιτέρω θεραπεία μπορεί να περιοριστεί στην προσβεβλημένη βουβωνική χώρα [III, B].

Χημειο-ακτινοθεραπεία

Επικουρική ακτινοθεραπεία/χημειοακτινοθεραπεία Η επικουρική θεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του αιδοίου είναι αμφιλεγόμενη. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, έως και 40–50% των ασθενών αναπτύσσουν τοπική υποτροπή, αν και πολλές είναι δεύτεροι πρωτοπαθείς. Ο κύριος στόχος της επικουρικής θεραπείας είναι η μείωση του κινδύνου τοπικών, και ειδικά βουβωνομηριαίων και πυελικών, υποτροπών, οι οποίες είναι συχνά θανατηφόρες. Στον καρκίνο του αιδοίου, τα θετικά όρια και η λεμφαδενική συμμετοχή είναι οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες για τη σύσταση επικουρικής θεραπείας. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο αιδοίο συνιστάται για όλες τις γυναίκες με θετικό όριο όπου η επανεκτομή δεν είναι δυνατή. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να εξεταστεί στο πλαίσιο παραγόντων κινδύνου για τοπική υποτροπή: στενά όρια, λεμφοαγγειακή ή περινευρική διήθηση, μεγάλο μέγεθος όγκου και/ή βάθος διήθησης >5 mm.

Μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη (AGO-CaRE -1 study) σε 360 ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου pN+, με διάμεση παρακολούθηση 17,2 μηνών, έδειξε ότι η επικουρική ακτινοβολία στην πρωτοπαθή θέση επιπλέον των βουβωνικών/πυελικών λεμφαδένων οδηγεί σε λιγότερες υποτροπές μόνο στο αιδοίο (15,8%) σε σύγκριση με 22,8% σε ασθενείς με επικουρική ακτινοθεραπεία σε βουβωνική χώρα/πύελο και 25,5% χωρίς επικουρική ακτινοθεραπεία. Η επίδραση μείωσης κινδύνου της τοπικής ακτινοθεραπείας ήταν ανεξάρτητη από την κατάσταση του ορίου εκτομής. Επιπλέον, υπήρχε μεγαλύτερη επίδραση με επικουρική ακτινοθεραπεία για όγκους σχετιζόμενους με HPV από ό,τι για όγκους ανεξάρτητους από HPV με διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου 20,7 έναντι 17,8 μηνών, αντίστοιχα.

Ασθενείς με μετάσταση SLN ≤ 2 mm μπορούν να αντιμετωπιστούν με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ποσοστό μεμονωμένης υποτροπής βουβωνικής χώρας 2 ετών 1,6% στη GROINSS-V II), ως ασφαλή εναλλακτική της βουβωνομηριαίας λεμφαδενεκτομής. Σε αυτή τη μελέτη, η ακτινοθεραπεία έπρεπε να ξεκινήσει εντός 6 εβδομάδων μετά

τη χειρουργική επέμβαση. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε σε συνολική δόση 50 Gy σε 25–28 συνεδρίες των 1,8–2 Gy, 5 συνεδρίες/εβδομάδα. Ασθενείς με καρκίνο αιδοίου πρώιμου σταδίου με μετάσταση SLN >2 mm μετά από βιοψία SLN πρέπει να υποβάλλονται σε βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή ακολουθούμενη από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε περίπτωση μίας ή περισσότερων πρόσθετων λεμφαδενικών μεταστάσεων και/ή εξωκαψικής διασποράς όγκου· το ποσοστό μεμονωμένης υποτροπής βουβωνικής χώρας 2 ετών ήταν अपαράδεκτα υψηλό (22%) με ακτινοθεραπεία μόνο χρησιμοποιώντας 50 Gy στη μελέτη GROINSS-V II. Αναδρομικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η προσθήκη ταυτόχρονης χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση. Η τοξικότητα της ακτινοθεραπείας έναντι της χημειοακτινοθεραπείας σε αυτή την κατάσταση πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ατομική βάση ασθενούς.

Μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη βάσης δεδομένων σχετικά με την επιβίωση 2779 λεμφαδενικά θετικών ασθενών (1436 1N+, 1208 με ≥ 2 N+) έδειξε καλύτερη επιβίωση για χημειοακτινοθεραπεία σε σύγκριση με ακτινοθεραπεία μόνο τόσο σε ασθενείς με έναν θετικό λεμφαδένα όσο και σε εκείνες με δύο ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες. Η πενταετής συνολική επιβίωση ήταν υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με έναν θετικό λεμφαδένα που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (68,1%), σε σύγκριση με 55,9% για επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία μόνο και 46,1% για καμία επικουρική θεραπεία. Η επιβίωση ήταν επίσης υψηλότερη μεταξύ των ασθενών με δύο ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία (49,1%), σε σύγκριση με 29,4% για επικουρική εξωτερική ακτινοθεραπεία και 21,2% για καμία επικουρική θεραπεία. Ωστόσο, σε αυτή την ανάλυση γυναίκες με έναν μόνο θετικό λεμφαδένα αποκόμισαν πλεονέκτημα επιβίωσης από την ακτινοθεραπεία αλλά όχι αυξητικό πλεονέκτημα από την προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία. Η διάμεση δόση σε αυτές τις μελέτες ήταν 50 Gy, η οποία μπορεί να μην είναι επαρκής μικροσκοπική δόση για λεμφαδενική συμμετοχή.

Η τρέχουσα μελέτη GROINSS-V III διερευνά την κλιμάκωση δόσης ταυτόχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας στην εμπλεκόμενη βουβωνομηριαία θέση σε περίπτωση μακρομετάστασης στον SLN. Ο βέλτιστος συνολικός χρόνος θεραπείας (Overall Treatment Time - OTT) από τη ριζική

χειρουργική επέμβαση έως το τέλος της επικουρικής ακτινοθεραπείας για πλακώδη καρκινώματα έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Σε μια μεγάλη σειρά της Εθνικής Βάσης Δεδομένων Καρκίνου που περιλάμβανε 1500 ασθενείς που έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία, η διάμεση συνολική επιβίωση με ΟΤΤ ≤ 104 ημέρες ήταν 56,1 μήνες έναντι 45,4 μηνών εάν ≥ 105 ημέρες ($p=0,015$). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση Cox, ο ΟΤΤ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου 0,4% ανά επιπλέον ημέρα, όπως ήταν η ηλικία κατά τη διάγνωση, ο αριθμός των μεταστατικών λεμφαδένων, η χρήση ταυτόχρονης χημειοθεραπείας και η αύξηση του σταδίου pT/pN. Μετά από προσαρμογή τάσης για παράγοντες που προβλέπουν μικρότερο ΟΤΤ, ο ΟΤΤ συνέχισε να συσχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου ανά επιπλέον ημέρα. Επομένως, συνιστάται το διάστημα μεταξύ χειρουργικής επέμβασης και έναρξης ακτινοθεραπείας να είναι το μέγιστο 8–10 εβδομάδες, ο συνολικός ΟΤΤ της ακτινοθεραπείας (με ή χωρίς χημειοθεραπεία) να μην υπερβαίνει τις 8 εβδομάδες, και ο συνολικός χρόνος έως την ολοκλήρωση της επικουρικής ακτινοβολίας μετά τη χειρουργική επέμβαση να μην υπερβαίνει τις 105 ημέρες από την ημερομηνία της χειρουργικής επέμβασης. Η επικουρική ακτινοθεραπεία για μεταστατική βουβωνομηριαία λεμφαδενοπάθεια πρέπει να περιλαμβάνει την ομόπλευρη βουβωνομηριαία περιοχή και όπου οι πυελικοί λεμφαδένες δεν είναι ύποπτοι στην απεικόνιση, το περιφερικό τμήμα των λαγόνιων λεμφαδένων μέχρι τον διχασμό των λαγόνιων. Η ετερόπλευρη βουβωνομηριαία ακτινοθεραπεία θα μπορούσε να εξεταστεί εάν η ετερόπλευρη βουβωνική χώρα δεν καθαρίστηκε χειρουργικά και ο όγκος βρισκόταν στη μέση γραμμή. Όταν οι πυελικοί λεμφαδένες είναι θετικοί, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται η αμφίπλευρη βουβωνομηριαία και πυελική λεμφαδενική περιοχή έως ένα επίπεδο πάνω από τον πιο κρανιακό εμπλεκόμενο λεμφαδένα. Όταν αμφίπλευροι βουβωνομηριαίοι λεμφαδένες είναι θετικοί μετά από λεμφαδενοεκτομή, πρέπει να συμπεριλαμβάνονται αμφίπλευροι βουβωνομηριαίοι και πυελικοί λεμφαδένες.

Η επικουρική ακτινοθεραπεία πρέπει να εκτελείται με σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (IMRT/VMAT-like) με καθημερινή επαλήθευση τοποθέτησης ειδικά εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονο ολοκληρωμένο boost (simultaneous integrated boost).

Η εκλεκτική δόση ακτινοβολίας στις βουβωνομηριαίες και λαγόνιες περιοχές θα μπορούσε να είναι ένα εύρος 45–50,4 Gy σε συνεδρίες των 1,8 (–2) Gy. Εάν υπάρχει λεμφαδενική συμμετοχή με μακρομεταστάσεις, ή εξωκαψική επέκταση, συνιστάται βουβωνομηριαίο boost στην εμπλεκόμενη λεμφαδενική περιοχή στα 54–56 Gy EQD2 εάν δεν υπάρχει υπολειπόμενη μακροσκοπική νόσος (για παράδειγμα, με ταυτόχρονο ολοκληρωμένο boost με μεγέθη κλάσματος 1,8 (εκλεκτικό) και 2,05 ή 2,1 Gy (boost) ή διαδοχικό boost). Εάν βρεθούν μακρομεταστάσεις που δεν έχουν αφαιρεθεί, συνιστάται ταυτόχρονο ολοκληρωμένο boost ή διαδοχικό boost σε δόση 64–66 Gy EQD2. Στο πλαίσιο διευρυσμένων πυελικών λεμφαδένων, πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονο ολοκληρωμένο ή διαδοχικό boost με τεχνικές IMRT/VMAT-like στα 57–60 Gy (EQD2). Σε περίπτωση θετικού ορίου εκτομής του πρωτοπαθούς καρκίνου του αιδοίου, πρέπει να εξετάζεται boost στα 60–66 Gy (EQD2) χρησιμοποιώντας εξωτερική ακτινοθεραπεία ή κατευθυνόμενη με εικόνα προσαρμοστική βραχυθεραπεία.

Πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία

Η διαχείριση ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του αιδοίου παρουσιάζει μια δύσκολη θεραπευτική πρόκληση. Ιστορικά, όταν η νόσος εμπλέκει τον πρωκτό, το ορθό, το ορθοκολπικό διάφραγμα, την εγγύς ουρήθρα ή την κύστη, απαιτούνταν πρωτογενής εξεντερωτική χειρουργική επέμβαση που καθιστούσε αναγκαία την κολοστομία και/ή την εκτροπή ούρων. Σε μια προσπάθεια μείωσης της νοσηρότητας, η Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (GOG) διερεύνησε την προσθήκη νεοεπικουρικής χημειοακτινοθεραπείας για την υποβάθμιση του όγκου και την εξασφάλιση λιγότερο εκτεταμένης χειρουργικής εκτομής.

Οι GOG 101 και GOG 205 ήταν δύο κλινικές δοκιμές ορόσημα που αξιολόγησαν την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένο καρκίνο του αιδοίου. Στη GOG 205 οι ασθενείς έλαβαν προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη εβδομαδιαία cisplatin στα 40 mg/m² (μέχρι δόση 70 mg/m²) και ακτινοβολία σε συνολική δόση 57,6 Gy σε 32 συνεδρίες στη μακροσκοπική νόσο· αποφεύχθηκε η διακεκομμένη θεραπεία. Οριστική ριζική αιδοιοεκτομή πραγματοποιήθηκε περίπου 6–8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας. Με αυτή την υψηλότερη δόση,

το 64% των ασθενών παρουσίασε κλινική πλήρη ανταπόκριση και το 50% είχε παθολογοανατομική πλήρη ανταπόκριση. Από εκείνες που παρουσίασαν κλινική πλήρη ανταπόκριση, το 78% είχε παθολογοανατομική πλήρη ανταπόκριση. Η θεραπεία ήταν γενικά ανεκτή, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι αιματολογικές βαθμού 3 ή υψηλότερου, ακτινική δερματίτιδα/απολέπιση, πόνος και γαστρεντερικές τοξικότητες. Μια συστηματική ανασκόπηση Cochrane για τη νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία για προχωρημένο πρωτοπαθή καρκίνο του αιδοίου επέλεξε πέντε μελέτες στις οποίες ασθενείς με προχωρημένο πρωτοπαθές πλακώδες καρκίνωμα του αιδοίου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με θεραπευτικό σκοπό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση. Η χειρουργική εγχείρηση επιτεύχθηκε στο 63–92% των περιπτώσεων στις τέσσερις μελέτες που χρησιμοποίησαν 5-φθοριουρακίλη και σισπλατίνη ή 5-φθοριουρακίλη και μιτομυκίνη-*c*. Αντίθετα, μόνο το 20% των ασθενών που έλαβαν μπλεομυκίνη ήταν χειρουργήσιμες μετά τη χημειοακτινοθεραπεία. Τοξικότητα δέρματος παρατηρήθηκε σε σχεδόν όλους τους ασθενείς. Διάσπαση τραύματος, λοίμωξη, λεμφοίδημα, λεμφόρροια και λεμφοκήλες ήταν επίσης συχνά. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι η νεοεπικουρική θεραπεία δεν δικαιολογείται σε ασθενείς με όγκους που μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς με ριζική αιδοιοεκτομή και αμφίπλευρο καθαρισμό βουβωνικών λεμφαδένων μόνο.

Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη βασισμένη στην Εθνική Βάση Δεδομένων Καρκίνου περιλάμβανε 1352 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακτινοβολία ή χημειοακτινοθεραπεία για ανεξάιρετο όγκο. Η διάμεση δόση ακτινοβολίας ήταν 59,40 Gy. Στην κοόρτη της χημειοακτινοθεραπείας το 62% έλαβε χημειοθεραπεία με έναν παράγοντα, το 31% έλαβε σχήμα πολλαπλών παραγόντων με βάση την πλατίνη και ο αριθμός των παραγόντων ήταν άγνωστος για το 7% των ασθενών. Η 5ετής συνολική επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της χημειοακτινοθεραπείας σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία, με σημαντικό όφελος για τη χημειοακτινοθεραπεία στη νόσο σταδίου II-IV.

Με τις προόδους στις τεχνικές ακτινοθεραπείας και την απεικόνιση για τη σταδιοποίηση της νόσου, σειρές από μεμονωμένα ιδρύματα έδειξαν την εφικτότητα τόσο της κλιμακούμενης δόσης προεγχειρητικής όσο και της οριστικής

χημειοακτινοθεραπείας βασισμένης σε ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης. Σε μια πρόσφατη σειρά 49 ασθενών, η διάμεση δόση στο αιδοίο ήταν 66 Gy για οριστική και 59,4 Gy για προεγχειρητική θεραπεία. Το ενενήντα τέσσερα τοις εκατό όλων των ασθενών έλαβαν χημειοθεραπεία, κυρίως εβδομαδιαία σισπλατίνη (40 mg/m²), για διάμεσο αριθμό πέντε κύκλων. Σε αυτή τη σειρά, με κλιμακούμενη δόση ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης, η κλινική πλήρης ανταπόκριση και η παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση ήταν 76% και 70%, αντίστοιχα. Το αν ένα boost βραχυθεραπείας προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα μένει να διαπιστωθεί, αν και μπορεί να είναι μια επιλογή για σημαντική κολπική επέκταση ή εν τω βάθει περινεϊκή νόσο. Σε μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη, 52 ασθενείς με κυρίως νόσο T2/T3 έλαβαν θεραπεία με συνολική δόση 64,8 Gy στον όγκο και 50,4 Gy στους εκλεκτικούς λεμφαδένες και καπεσιταμπίνη 825–1000 mg/m² δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων (ταυτόχρονα κατά τις ημέρες 1–14, 22–35 και 43–49 της θεραπείας). Η χειρουργική επέμβαση αποφεύχθηκε και έγινε μόνο σε περίπτωση μη πλήρους ύφεσης μετά από 8–12 εβδομάδες. Ο τοπικός έλεγχος ήταν 42% και ο περιοχικός έλεγχος 58% στα 2 έτη. Η συνολική επιβίωση ήταν 52% στα 5 έτη. Οξεία τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερη ήταν 54% δέρμα/βλεννογόνο και 37% πόνος. Όψιμη τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερη εμφανίστηκε στο 21% των ασθενών. Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του αιδοίου, η οριστική χημειοθεραπεία με βάση την καπεσιταμπίνη ή τη σισπλατίνη πρέπει να εξετάζεται ως εναλλακτική της εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης, με αποτέλεσμα ισοδύναμο τοπικοπεριοχικό έλεγχο με λιγότερη μακροχρόνια τοξικότητα. Τα ποσοστά επιβίωσης είναι αποδεκτά και οι οξείες και όψιμες τοξικότητες είναι διαχειρίσιμες. Επιπλέον, τα διαλείμματα θεραπείας πρέπει να αποφεύγονται, καθώς ένας παρατεταμένος χρόνος θεραπείας >50 ημερών συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής.

Ο όγκος θεραπείας πρέπει να περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή όγκο, το αιδοίο και την αμφίπλευρη βουβωνομηριαία περιοχή, και τους πυελικούς λεμφαδένες ανάλογα με την έκταση της πρωτοπαθούς νόσου και τη λεμφαδενική συμμετοχή. Όταν εμπλέκονται πυελικοί λεμφαδένες, πρέπει να συμπεριλαμβάνονται αμφίπλευροι βουβωνομηριαίοι και πυελικοί λεμφαδένες έως τουλάχιστον ένα επίπεδο πάνω από τον πιο κρανιακό εμπλεκόμενο

λεμφαδένα. Σε περίπτωση διευρυμένων πυελικών λεμφαδένων, ένα boost μέσω τεχνικών IMRT/VMAT-like πρέπει να εκτελείται μέσω ταυτόχρονα ολοκληρωμένου ή διαδοχικού boost σε δόση EQD2 57–60 Gy, κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας σχεδιασμό βάσει MRI.

Η συνιστώμενη δόση στον πρωτοπαθή όγκο είναι 64–70 Gy EQD2 σε 1,8–2 Gy ανά συνεδρία, και η περιγραφή και ο σχεδιασμός βάσει MRI συνιστάται ιδιαίτερα. Η κατευθυνόμενη με εικόνα βραχυθεραπεία ως μέθοδος boost θα μπορούσε να εξεταστεί σε εξειδικευμένα κέντρα.

Η βέλτιστη δόση στους εμπλεκόμενους βουβωνομηριαίους λεμφαδένες είναι αμφιλεγόμενη, αλλά πρέπει να είναι 60–66 Gy EQD2 στη μακροσκοπική νόσο ενώ η δόση εκλεκτικών λεμφαδένων είναι 46–50,4 Gy σε κλάσματα των 1,8–2 Gy.

Η προσεκτική διαχείριση των παρενεργειών και της τοξικότητας του δέρματος με τακτική ανασκόπηση, εξειδικευμένη φροντίδα δέρματος και επαρκή αναλγησία είναι απαραίτητες κατά τη θεραπεία γυναικών με προχωρημένους καρκίνους αιδοίου.

Συστάσεις

Επικουρική ακτινοθεραπεία/χημειοακτινοθεραπεία

- Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο αιδοίο:
 - Όταν η διηθητική νόσος επεκτείνεται στα παθολογοανατομικά όρια εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου και η περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν είναι εφικτή, ενδείκνυται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο αιδοίο [IV, B].
 - Σε περίπτωση στενών αλλά καθαρών παθολογοανατομικών ορίων με εκτεταμένη LVSI, περινευρική συμμετοχή ή λεμφαδενική συμμετοχή, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αιδοίου μπορεί να εξεταστεί σε εξατομικευμένη βάση για τη μείωση της συχνότητας των τοπικών υποτροπών [IV, C].
- Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στη βουβωνομηριαία περιοχή:
 - Η μετάσταση SLN ≤ 2 mm και τα μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αντιμετωπιστούν με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ως ασφαλή εναλλακτική της βουβωνομηριαίας λεμφαδενεκτομής με λιγότερες μακροχρόνιες παρενέργειες [III, B].
 - Μετά από βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή:

- Η ακτινοθεραπεία συνιστάται για περιπτώσεις με περισσότερους από έναν μεταστατικούς λεμφαδένες και/ή εξωκαψική διασπορά [II, A].
- Η ταυτόχρονη ακτινοευαισθητοποιός χημειοθεραπεία πρέπει να εξετάζεται [IV, B].
- Ο όγκος στόχος και η δόση για την επικουρική χημειοακτινοθεραπεία πρέπει να καθορίζονται σε ατομική βάση σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του όγκου και της ασθενούς [III, A].
- Η ακτινοθεραπεία πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό (συνολικός χρόνος από τη χειρουργική επέμβαση έως την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας κατά προτίμηση λιγότερο από 104 ημέρες). Τα διαλείμματα θεραπείας πρέπει να αποφεύγονται [IV, B].
- Η ακτινοθεραπεία πρέπει να εκτελείται με τεχνικές ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (IMRT) [III, B].

Πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία

- Η πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία πρέπει να εκτελείται σε εξειδικευμένο γυναικολογικό κέντρο ακτινοθεραπείας [V, B].
- Η πρωτογενής χημειοακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ανεξάρτητη νόσο και πρέπει να εξετάζεται για όγκους που διαφορετικά θα χρειάζονταν εξωτερωτική χειρουργική επέμβαση με δημιουργία στομίας [III, B].
- Κατάλληλη απεικόνιση όγκου και λεμφαδένων (MRI και/ή 18F-FDG-PET-CT) πρέπει να εκτελείται πριν από την έναρξη της χημειοακτινοθεραπείας [IV, A].
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης πρέπει να εκτελείται στις 12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (κλινικά, απεικόνιση και/ή βιοψία εάν υπάρχει υποψία υπολειπόμενου όγκου). Σε περίπτωση υπολειπόμενης νόσου πρέπει να εξετάζεται η χειρουργική επέμβαση [III, B].
- Τα διαλείμματα θεραπείας πρέπει να αποφεύγονται, καθώς ένας παρατεταμένος χρόνος θεραπείας >50 ημερών σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής για την πρωτογενή θεραπεία [IV, B].

Συστηματική θεραπεία

Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη νόσο Μια συγκεντρωτική ανάλυση 12 μελετών, συμπεριλαμβανομένων 97 ασθενών με καρκίνο αιδοίου σταδίου III ή IV (μη μεταστατικό) που είχαν λάβει νεοεπικουρική ή οριστική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, έδειξε ότι η νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση σχετιζόταν με αύξηση του ποσοστού 5ετούς συνολικής επιβίωσης έναντι της οριστικής χημειοακτινοθεραπείας. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ χημειοθεραπείας και χημειοακτινοθεραπείας στο νεοεπικουρικό πλαίσιο. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης και 5ετούς συνολικής επιβίωσης των σχημάτων χημειοθεραπείας (χωρίς ακτινοθεραπεία) ήταν: paclitaxel ± cisplatin (n=13) 70% και 74%, cisplatin + 5-fluorouracil (n=13) 62% και 58%, και bleomycin (n=8) 62% και 53%, αντίστοιχα. Ωστόσο, αυτή η ανάλυση είναι μεροληπτική λόγω επιλογής ασθενών, μη τυχαιοποιημένης φύσης και μικρού μεγέθους δείγματος· η ανταπόκριση και η επιβίωση πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Επομένως, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα δεν μπορεί να θεωρηθεί ως πρότυπη θεραπεία στον καρκίνο του αιδοίου, και θα απαιτούνταν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για να τεκμηριωθεί ο ρόλος της. Ωστόσο, μετά από πολυεπιστημονική αξιολόγηση, η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μπορεί να είναι μια επιλογή για επιλεγμένες ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμες/κατάλληλες για αρχική χειρουργική επέμβαση ή πρωτογενή χημειοακτινοθεραπεία. Μετά από 3-4 κύκλους χημειοθεραπείας, πρέπει να εκτελείται επανασταδιοποίηση και επανεκτίμηση σχετικά με την οριστική θεραπεία.

Συστηματική θεραπεία για μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο

Οι επιλογές θεραπείας για υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου είναι περιορισμένες και δεν υπάρχει πρότυπο φροντίδας (standard of care). Για το λόγο αυτό, η ένταξη ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου σε κλινικές δοκιμές ενθαρρύνεται έντονα. Η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα πρέπει επομένως να συζητείται με την ασθενή ως εναλλακτική.

Δεν υπάρχουν πρότυπα σχήματα συστηματικής θεραπείας για τη θεραπεία προχωρημένης ή υποτροπιάζουσας/μεταστατικής νόσου που δεν επιδέχεται θεραπευτική ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες που διερευνούν συστηματικές θεραπείες στον μετα-

στατικό καρκίνο του αιδοίου, επομένως τα δεδομένα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας συνήθως προεκτείνονται. Όσον αφορά μελέτες που αναπτύχθηκαν ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο του αιδοίου, η μονοθεραπεία με πακλιταξέλη διερευνήθηκε σε μια δοκιμή φάσης II με 31 ασθενείς διαγνωσμένες με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου, δείχνοντας ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 14% και επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 2,6 μήνες.

Σε μια αναδρομική σειρά 16 ασθενών, η cisplatin + vinorelbine πέτυχε ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 40%, διάμεση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 10 μήνες και διάμεση συνολική επιβίωση 19 μήνες. Αν και τα στοιχεία για τη χρήση συνδυασμών πλατίνας στον καρκίνο του αιδοίου είναι περιορισμένα, αυτοί μπορούν να εξεταστούν λόγω των θετικών αποτελεσμάτων στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Με βάση αυτά, η cisplatin ή carboplatin + paclitaxel θα ήταν το σχήμα εκλογής.

Η κοόρτη ασθενών με καρκίνο του αιδοίου της KEYNOTE-158 δημοσιεύθηκε πρόσφατα, εντάσσοντας 101 ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου που έλαβαν pembrolizumab, αποτελώντας έτσι τη μεγαλύτερη κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στο μεταστατικό πλαίσιο αυτής της νόσου. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 10,9% (9,5% μεταξύ των 84 ασθενών με PD-L1 θετικούς όγκους και 28,6% μεταξύ των 7 ασθενών με PD-L1 αρνητικούς όγκους) με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 20,4 μήνες. Η διάμεση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου και η συνολική επιβίωση ήταν 2,1 και 6,2 μήνες, αντίστοιχα. Η δοκιμή CHECKMATE-358 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του nivolumab σε ασθενείς με όγκους σχετιζόμενους με $I\delta$. Σε μια αναφορά για 24 ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο τραχήλου (n=19) ή κόλπου/αιδοίου (n=5), και με ≤ 2 προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και τα ποσοστά ελέγχου της νόσου ήταν 26% και 68% για τον καρκίνο τραχήλου και 20% και 80% για τους καρκίνους κόλπου/αιδοίου, αντίστοιχα. Ανταποκρίσεις συνέβησαν ανεξάρτητα από την κατάσταση PD-L1 του όγκου. Κατά τη στιγμή της συλλογής δεδομένων, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης δεν είχε επιτευχθεί στην κοόρτη τραχήλου και ήταν 5 μήνες στη μία ανταποκρινόμενη ασθενή στην κοόρτη κόλπου/αιδοίου.

Στη δοκιμή φάσης III EMPOWER-CERVICAL-1, η οποία περιλάμβανε ασθενείς με υποτροπιάζοντα και μεταστατικό καρκίνο τραχήλου σε ≥ 2 η

γραμμή, το σκέλος cemiplimab πέτυχε μεγαλύτερη συνολική επιβίωση και υψηλότερο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας με ευνοϊκή τοξικότητα.

Στη δοκιμή φάσης III KEYNOTE-826, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο τραχήλου, η προσθήκη pembrolizumab στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, με ή χωρίς bevacizumab, έδειξε σημαντικό όφελος στην επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου και τη συνολική επιβίωση, ειδικά σε ασθενείς με PD-L1 θετικούς όγκους (συνδυασμένο θετικό σκορ (CPS) ≥ 1).

Επομένως, ορισμένες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου μπορούν να επιτύχουν σημαντικό όφελος με ανοσοθεραπεία, αλλά δεν έχει ειδική έγκριση από ρυθμιστικές αρχές στην Ευρώπη.

Η στόχευση της αγγειογένεσης είναι μια ελκυστική θεραπευτική στρατηγική σε όγκους σχετιζόμενους με HPV. Στον προχωρημένο καρκίνο του αιδοίου υπάρχουν μόνο δημοσιεύσεις ορισμένων αναφορών περιπτώσεων με bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αλλά στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μια δοκιμή φάσης III (GOG-240) κατέδειξε μεγαλύτερη συνολική επιβίωση όταν προστέθηκε bevacizumab στη χημειοθεραπεία. Επομένως, η προσθήκη bevacizumab στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μπορεί να εξεταστεί στον καρκίνο του αιδοίου. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) αναδείχθηκε ως ένας άλλος πιθανός στόχος στο πλακώδες καρκίνωμα του αιδοίου. Η υψηλή έκφραση αυτής της πρωτεΐνης έχει αναγνωριστεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας, συσχετιζόμενος επίσης με την απουσία HPV. Ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα erlotinib μελετήθηκε σε μια δοκιμή φάσης II με μια κοόρτη 24 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του αιδοίου. Το ποσοστό ελέγχου της νόσου ήταν 67,5% (ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 27,5% και σταθερή νόσος 40%), αν και οι ανταποκρίσεις είχαν μικρή διάρκεια.

Συστάσεις

Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη νόσο

- Σε επιλεγμένες ασθενείς, μη επιλέξιμες/κατάλληλες για αρχική χειρουργική επέμβαση ή χημειοακτινοθεραπεία, η νεοεπικουρική συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μπορεί να εξεταστεί μετά από πολυεπιστημονική αξιολόγηση [IV, C].

Συστηματική θεραπεία για μεταστατική ή υποτροπιάζουσα ανεξάρτητη νόσο

- Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική ή υποτροπιάζουσα ανεξάρτητη νόσο [III, B].
- Αν και ο καλύτερος συνεργάτης συνδυασμού για την πλατίνα είναι ασαφής, η cisplatin ή carboplatin και paclitaxel θα μπορούσαν να θεωρηθούν το προτιμώμενο σχήμα [IV, C].
- Με βάση δεδομένα από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η προσθήκη pembrolizumab σε περιπτώσεις με έκφραση PD-L1 με CPS ≥ 1 και/ή bevacizumab στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μπορεί να εξεταστεί για επιλεγμένες ασθενείς στην πρώτη γραμμή, αν και αυτά τα φάρμακα δεν έχουν ειδική έγκριση για καρκίνο του αιδοίου [IV, C].
- Μετά από πρόοδο νόσου σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα, δεν υπάρχουν πρότυπες θεραπείες. Οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (immune checkpoint inhibitors) μπορούν να εξεταστούν ως μονοθεραπεία [III, B]. Η χημειοθεραπεία ή οι αναστολείς στόχευσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) μπορούν να εξεταστούν ως πιθανές εναλλακτικές λύσεις, λαμβάνοντας υπόψη ότι δεν υπάρχει ειδική έγκριση για κανένα φάρμακο [III, C].

Παρακολούθηση (Follow-up) Το βέλτιστο πρόγραμμα παρακολούθησης για τον καρκίνο του αιδοίου παραμένει ακαθόριστο. Οι επισκέψεις παρακολούθησης παρέχουν μια σημαντική ευκαιρία για την αντιμετώπιση των μακροχρόνιων σωματικών και ψυχολογικών επιπτώσεων του καρκίνου του αιδοίου και της θεραπείας του. Η πρόσβαση σε εξειδικευμένες υπηρεσίες υποστήριξης όπως κλινικές λεμφοειδήματος και ψυχοσεξουαλική συμβουλευτική μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής για τις επιζήσασες αυτής της νόσου. Από ογκολογική άποψη, η παρακολούθηση στοχεύει στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος καθώς και στην πρόληψη και έγκαιρη ανίχνευση μεταγενέστερων όγκων. Το προτεινόμενο πρόγραμμα προορίζεται ως γενική οδηγία και τα προγράμματα παρακολούθησης πρέπει να εξατομικεύονται έχοντας αυτές τις πτυχές κατά νου. Οι τυπικές περιοχές για υποτροπές είναι αιδοίο/περίνεο, βουβωνομηριαία περιοχή, πολλαπλές θέσεις και απομακρυσμένη μετάσταση με φθίνουσα σειρά συχνότητας. Οι επισκέψεις παρακολούθησης πρέπει να περιλαμβάνουν ανασκόπηση συμπτωμάτων

και εξέταση του αιδοίου, της δερματικής γέφυρας και των βουβωνομηριαίων λεμφαδένων. Πολυεστιακή υψηλόβαθμη δυσπλασία στο κατώτερο γεννητικό σύστημα εμφανίζεται στο ~10% των ασθενών που παρουσιάζονται με καρκίνο του αιδοίου. Όπου δεν είναι διαθέσιμα κατά την παρουσίαση, ο έλεγχος τραχήλου/κόλπου με τεστ HPV/κυτταρολογία πρέπει να εξετάζεται στους 6–12 μήνες μετά την πρωτογενή θεραπεία. Η ανίχνευση τοπικής υποτροπής σε επισκέψεις «ρουτίνας» επιτήρησης μπορεί να οδηγήσει σε ανίχνευση σε μικρότερο μέγεθος και να διευκολύνει τη θεραπεία με θεραπευτικό σκοπό. Ωστόσο, τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα ως προς το αν η ρουτίνα κλινική επιτήρηση παρέχει νωρίτερη ανίχνευση από την ανασκόπηση που προκαλείται από συμπτώματα.

Για λεμφαδενικά αρνητικές ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καθαρισμό SLN, ο κίνδυνος λεμφαδενικής υποτροπής φαίνεται να είναι εντός των πρώτων 2 ετών μετά τη θεραπεία και η θεραπεία διάσωσης μπορεί να είναι αποτελεσματική σε αυτή την ομάδα. Η επιλογή της υπερηχογραφικής επιτήρησης των βουβωνικών χώρων μπορεί να εξεταστεί για αυτές τις ασθενείς, αλλά υπάρχει έλλειψη αποδεδειγμένου οφέλους/αποδοτικότητας κόστους και περιφερειακή διακύμανση στην κλινική διαθεσιμότητα υπερήχων. Ως εκ τούτου, δεν είναι υποχρεωτική σε αυτό το πλαίσιο.

Ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής και νέας πρωτοπαθούς νόσου παραμένει με την πάροδο του χρόνου με σημαντική επίπτωση υποτροπής στα 5–10 έτη μετά την αρχική θεραπεία. Αυτό υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο για μακροχρόνια παρακολούθηση μετά την πρωτογενή θεραπεία για καρκίνο του αιδοίου. Λείπουν στοιχεία ως προς το κλινικό όφελος ή την αποδοτικότητα κόστους της παρατεταμένης παρακολούθησης. Ωστόσο, εκτός από την ανίχνευση υποτροπής, πολλές ασθενείς έχουν μακροχρόνιες δερματοπάθειες αιδοίου και η ενεργή διαχείριση αυτών των καταστάσεων παραμένει σημαντικό μέρος της μακροχρόνιας διαχείρισης. Υπάρχει η δυνατότητα εξατομίκευσης των καθεστώτων παρακολούθησης, λαμβάνοντας υπόψη τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για υποτροπή. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, τον προϋπάρχοντα σκληρυντικό λειχήνα αιδοίου ή δυσπλασία, και τη λεμφαδενική θετικότητα κατά τη θεραπεία.

Συστάσεις

- Η στρατηγική παρακολούθησης πρέπει να εξατομικεύεται όσον αφορά την ένταση, τη διάρκεια και τις διαδικασίες, λαμβάνοντας υπόψη την ατομική αξιολόγηση κινδύνου [V, B].
- Η συμβουλευτική των ασθενών σχετικά με τα σημεία υποτροπής και τις ανεπιθύμητες βραχυπρόθεσμες, μακροπρόθεσμες και όψιμες παρενέργειες της θεραπείας παραμένει σημαντικό μέρος της φροντίδας επιβίωσης [V, B].
- Μετά τη θεραπεία με θεραπευτικό σκοπό, προτείνεται το ακόλουθο πρόγραμμα παρακολούθησης [V, C]:
 - Πρώτη παρακολούθηση 6–8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας
 - Πρώτα 2 χρόνια, κάθε 3–4 μήνες
 - Τρίτο έως πέμπτο έτος, ανά εξάμηνο/ετησίως
 - Μακροχρόνια επιτήρηση μπορεί να είναι κατάλληλη σε άτομα με συνεχιζόμενη προδιαθεσική νόσο του αιδοίου ή παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία.
- Οι επισκέψεις παρακολούθησης πρέπει να περιλαμβάνουν, κατ' ελάχιστον, ανασκόπηση συμπτωμάτων και πλήρη φυσική εξέταση του αιδοίου, της δερματικής γέφυρας και των βουβωνομηριαίων λεμφαδένων [V, B].
- Απεικόνιση και εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο με βάση κινδύνους υποτροπής, συμπτώματα, ή ευρήματα ενδεικτικά υποτροπής και/ή παρενεργειών [V, B].

Θεραπεία υποτροπιάζουσας νόσου Η υποτροπιάζουσα νόσος περιλαμβάνει τοπικές αιδοϊκές, βουβωνομηριαίες ή απομακρυσμένες υποτροπές που μπορούν να εμφανιστούν μεμονωμένα ή συνδυαστικά. Περίπου 12–37% των γυναικών με καρκίνο του αιδοίου αναπτύσσουν υποτροπή εντός των πρώτων ετών, κυρίως εντός 2 ετών. Γενικά, οι γυναίκες με όγκους με μετάλλαξη p53 (χωρίς συσχέτιση με HPV) και οι γυναίκες με εμπλεκόμενους λεμφαδένες έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής. CT, MRI, 18F-FDG-PET-CT, ή PET-MRI θώρακος/κοιλίας/πυέλου συνιστώνται για την εξέταση τυχόν ανωμαλιών στην (προηγουμένως θεραπευμένη) περιοχή αιδοίου, βουβωνομηριαίας χώρας και εφηβαίου και για την ανίχνευση πιθανών πρόσθετων μεταστάσεων, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τις θεραπευτικές αποφάσεις. Η απεικόνιση μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη στον καθορισμό της εφικτότητας της χειρουργικής επέμβασης.

Τοπική υποτροπή Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν στο αιδοίο. Ενώ οι βουβωνικές/απομακρυσμένες υποτροπές παρατηρούνται σπάνια αργότερα από 2 χρόνια μετά την πρωτογενή διάγνωση, η επίπτωση των τοπικών υποτροπών φαίνεται να είναι σταθερή ακόμη και πέρα από τα πρώτα χρόνια. Οι Te Grootenhuis et al υπολόγισαν κίνδυνο 4% για τοπική υποτροπή ανά έτος χωρίς σταθεροποίηση της νόσου (plateauing). Είναι ασφές εάν οι όψιμες υποτροπές είναι πραγματική υποτροπή, ή μάλλον νέοι πρωτοπαθείς όγκοι με βάση προϋπάρχουσες φλεγμονώδεις διαταραχές δέρματος του αιδοίου όπως ο σκληρυντικός λειχήνας.

Μια τοπική υποτροπή αντιμετωπίζεται συνήθως με ιατικό σκοπό και, αν είναι δυνατόν, με χειρουργική επέμβαση, στοχεύοντας στη ριζική εκτομή του όγκου. Σε γυναίκες με εκτεταμένη θεραπεία στην πρωτογενή διάγνωση (μεγάλη εκτομή ή συνδυασμός με ακτινοθεραπεία) είναι συχνά απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί πλαστική αποκατάσταση με κρημνούς που φαίνεται εφικτή και ασφαλής με αποδεκτά ποσοστά επιπλοκών. Η προηγούμενη ακτινοθεραπεία αυξάνει τον κίνδυνο για περιεγχειρητικές επιπλοκές.

Σε προχωρημένες τοπικές υποτροπές και εάν έχουν προηγουμένως χρησιμοποιηθεί ραδιο(χημειο)θεραπευτικές επιλογές, η χειρουργική επέμβαση εξεντέρωσης πρέπει να εξετάζεται και έχει δείξει καλά αποτελέσματα με διαχειρίσιμη νοσηρότητα. Η πλήρης εκτομή και οι αρνητικοί λεμφαδένες φαίνεται να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για περαιτέρω επιβίωση. Σημειώνεται ότι δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με το βέλτιστο χειρουργικό όριο στην υποτροπιάζουσα νόσο. Παρόμοιες αρχές θεραπείας όπως για την πρωτογενή νόσο μπορεί να ισχύουν, και τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι όχι τα στενά αλλά μόνο τα εμπλεκόμενα όρια πρέπει να αποτελούν ένδειξη για περαιτέρω θεραπεία. Σε περίπτωση (μικροσκοπικά) εμπλεκόμενων ορίων συνιστάται επανεκτομή. Εάν περαιτέρω χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή, συνιστάται ακτινοθεραπεία.

Σε μεμονωμένες τοπικές υποτροπές δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος χειρουργικής σταδιοποίησης κλινικά ανύποπτων βουβωνικών χωρών, αλλά ανάλογα με την πρωτογενή θεραπεία, η ανίχνευση και θεραπεία απόκρυφης μετάστασης βουβωνομηριαίων λεμφαδένων μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση. Σε γυναίκες με χειρουργικά παρθένες βουβωνικές χώρες, η βιοψία SLN μπορεί να εξεταστεί. Παρά την έλλειψη δεδομένων για ογκολογική ασφάλεια, φαίνεται συγκρίσιμη

με την πρωτογενή κατάσταση όταν ο όγκος έχει αφαιρεθεί πριν από τη βιοψία SLN. Για εκείνες με τοπική υποτροπή που προηγουμένως υποβλήθηκαν σε SLN, μια επαναλαμβανόμενη διαδικασία SLN αποδείχθηκε εφικτή σε μία μικρή αναδρομική μελέτη, αν και με χαμηλότερα ποσοστά ανίχνευσης. Περαιτέρω μελέτες που αξιολογούν την εφικτότητα και την ογκολογική ασφάλεια μιας επαναλαμβανόμενης βιοψίας SLN σε τοπικά υποτροπιάζουσα νόσο βρίσκονται σε εξέλιξη. Γενικά, η σύσταση είναι να εκτελείται βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή. Καμία περαιτέρω χειρουργική σταδιοποίηση βουβωνικής χώρας δεν συνιστάται σε γυναίκες χωρίς ύποπτους λεμφαδένες στην απεικόνιση που έχουν ήδη υποβληθεί σε βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) των βουβωνικών χωρών στην πρωτογενή θεραπεία.

Η πρόγνωση μετά από μεμονωμένη τοπική υποτροπή είναι γενικά καλή, αλλά μειωμένη σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς υποτροπή, με 5ετή επιβίωση περίπου 60%, και με αυξημένο κίνδυνο για περαιτέρω υποτροπές. Σε περίπτωση απόκρυφης λεμφαδενικής μετάστασης που διαγιγνώσκεται με χειρουργική σταδιοποίηση βουβωνικής χώρας, ισχύουν συστάσεις για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ανάλογα με τη θεραπεία στην πρωτογενή νόσο. Σε γυναίκες που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε βουβωνομηριαία ακτινοθεραπεία, καμία επικουρική θεραπεία δεν συνιστάται εάν έχει πραγματοποιηθεί πλήρης εκτομή των εμπλεκόμενων λεμφαδένων. Όταν παραμένει υπολειπόμενη νόσος, επανακτινοβολήση (με προσαρμογή δόσης) με ή χωρίς ταυτόχρονη χημειοθεραπεία θα μπορούσε να εξεταστεί.

Βουβωνομηριαία λεμφαδενική υποτροπή Στο 9–38% των περιπτώσεων, η υποτροπή εντοπίζεται στους βουβωνομηριαίους λεμφαδένες. Ιδιαίτερα σε κίνδυνο είναι οι γυναίκες με πρωτογενείς λεμφαδενικές μεταστάσεις. Οι βουβωνομηριαίες λεμφαδενικές υποτροπές τείνουν να εμφανίζονται νωρίτερα από τις τοπικές υποτροπές, σχεδόν όλες εντός 2 ετών. Η πρόγνωση είναι γενικά φτωχή με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης μόνο 0–20%, και πιθανώς εξαρτώμενη από την προηγούμενη θεραπεία. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη, οκτώ από δέκα γυναίκες που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε βιοψία φρουρού λεμφαδένα μόνο ήταν ακόμα ζωντανές 22 μήνες μετά από πλήρη εκτομή των εμπλεκόμενων λεμφαδένων ακολουθούμενη από χημειοακτινοθεραπεία.

Τα στοιχεία σχετικά με την καλύτερη θεραπεία είναι σπάνια, με δεδομένα προερχόμενα από μικρές κούρτες. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και χημειοακτινοθεραπείας.

Απομακρυσμένη υποτροπή Οι μεμονωμένες απομακρυσμένες υποτροπές είναι σπάνιες και εμφανίζονται κυρίως εντός 2 ετών. Υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και η επιβίωση είναι ζοφερή. Η μεμονωμένη απομακρυσμένη υποτροπή είναι σπάνια, και η χειρουργική επέμβαση ή η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορούν να εξεταστούν για ολιγομεταστατική νόσο.

Συστάσεις

Γενικές συστάσεις

- Όλες οι ασθενείς με υποτροπή μετά από πρωτοπαθή καρκίνο του αιδοίου πρέπει να συζητούνται από πολυεπιστημονική ομάδα και να θεραπεύονται σε εξειδικευμένο κέντρο [V, B].
- Πριν από τη θεραπεία υποτροπιάζουσας νόσου, συνιστάται εξέταση αιδοίου, με βιοψίες από όλες τις ύποπτες περιοχές. Αξιολόγηση με υπέρηχο, MRI, και/ή CT (ή 18F-FDG-PET) θώρακος/κοιλίας/πυέλου πρέπει να εκτελείται. Όταν υπάρχει υποψία λεμφαδενικής ή απομακρυσμένης υποτροπής, συνιστάται βιοψία εάν είναι εφικτή [V, B].
- Σε περίπτωση ανιάτης υποτροπιάζουσας νόσου, πρέπει να προσφέρεται έγκαιρη παραπομπή σε παρηγορική φροντίδα [V, B].

Θεραπεία τοπικής υποτροπής

- Για τη θεραπεία υποτροπής αιδοίου, συνιστάται ριζική τοπική εκτομή [IV, B].
- Δεδομένου ότι πολλές υποτροπές αιδοίου θα μπορούσαν να ταξινομηθούν ως νέα πρωτοπαθής νόσος, προκύπτουσα από υποκείμενες προκακοήθειες δερματικές καταστάσεις, η χειρουργική επανασταδιοποίηση βουβωνικής χώρας πρέπει να εξετάζεται σε κλινικά αρνητικούς βουβωνομηριαίους λεμφαδένες [V, B].
- Σε περίπτωση εκτομής του όγκου με εμπλεκόμενα όρια, συνιστάται επανεκτομή (εάν είναι εφικτή) ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία [IV, B].
- Σε τοπικά προχωρημένη νόσο, η οριστική (χημειο)ακτινοθεραπεία συνιστάται σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ακτινοθεραπεία (radiotherapy-naïve). Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, μπορεί να εξεταστεί η πυελική εξεντέρωση [IV, B].

Θεραπεία βουβωνομηριαίας και πυελικής λεμφαδενικής υποτροπής

- Η προτιμώμενη θεραπεία μιας βουβωνομηριαίας λεμφαδενικής υποτροπής είναι η βουβωνομηριαία λεμφαδενεκτομή ή η μείωση όγκου (debulking) ύποπτων βουβωνομηριαίων λεμφαδένων, ακολουθούμενη από (χημειο)ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει ακτινοθεραπεία [IV, B].
- Σε περίπτωση υποτροπής πυελικών λεμφαδένων με ή χωρίς υποτροπή βουβωνομηριαίων λεμφαδένων, συνιστάται (χημειο)ακτινοθεραπεία [V, B]. Η μείωση όγκου διευρυμένων πυελικών λεμφαδένων μπορεί να εξεταστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας [V, C].
- Σε προηγούμενως ακτινοβλημένες γυναίκες, πλήρης εκτομή και/ή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί για ολιγομεταστατική βουβωνομηριαία/πυελική νόσο [V, B]. Η συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι μια επιλογή όταν οι τοπικές θεραπείες δεν είναι εφικτές [V, C].
- Με βάση στοιχεία από άλλους πλακώδεις καρκίνους όπως ο καρκίνος τραχήλου και πρωκτού, η προσθήκη ακτινοευαισθητοποιού χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία μπορεί να εξεταστεί [V, B].

Θεραπεία απομακρυσμένης υποτροπής

- Για τη θεραπεία απομακρυσμένων μεταστάσεων, μπορεί να εξεταστεί η συστηματική θεραπεία [V, C].
- Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση μπορεί να εξεταστεί για ολιγομεταστατική νόσο [V, C].

Υποστηρικτική φροντίδα

Η διάγνωση και η θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου μπορεί να έχουν σημαντικές σωματικές και ψυχολογικές επιπτώσεις στις γυναίκες, και είναι απαραίτητο οι πιθανές συνέπειες της θεραπείας να συζητούνται πριν και μετά τη θεραπεία. Αυτές περιλαμβάνουν ψυχοκοινωνικές ανησυχίες, λεμφοίδημα, αλλοιωμένη σεξουαλική λειτουργία και εικόνα σώματος, και μετά από ακτινοθεραπεία, πιθανή αλλοιωμένη λειτουργία εντέρου και κύστης. Ένα δομημένο πολυεπιστημονικό πρόγραμμα για λειτουργική αποκατάσταση και ολιστική φροντίδα πρέπει να είναι διαθέσιμο είτε στην ίδια τη δομή υγειονομικής περίθαλψης είτε μέσω καλά καθορισμένων δικτύων παραπομπής.

Η διάγνωση του καρκίνου και η θεραπεία μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής και οι ψυχοκοινωνικές ανάγκες των γυναικών πρέπει να αντιμετωπίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας τους. Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται για τις προβλεπόμενες ανατομικές και φυσιολογικές αλλαγές πριν από τη θεραπεία. Η σεξουαλική υγεία πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μέρος του προγράμματος παρακολούθησης και η πρόσβαση σε προγράμματα σεξουαλικής αποκατάστασης πρέπει να είναι διαθέσιμη στη δομή υγειονομικής περίθαλψης. Η πυελική ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη εμμηνόπαυση σε νεότερες γυναίκες, και πρέπει να εξετάζεται η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τα τοπικά οιστρογόνα μπορούν επίσης να εξεταστούν για οποιεσδήποτε γυναίκες μετά τη θεραπεία.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφοειδήματος εξαρτάται από την έκταση της θεραπείας, με χαμηλό κίνδυνο με αξιολόγηση SLN, αλλά η επίπτωση κυμαίνεται από 16,7% έως 49,2% μετά από βουβωνομηριαία λεμφαδεκτομή και είναι σημαντικά χειρότερη σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί τόσο σε χειρουργική επέμβαση όσο και σε ακτινοθεραπεία. Η μελέτη GROINSS-V II έδειξε ότι SLN μόνο και SLN+ακτινοθεραπεία έχουν χαμηλότερη επίπτωση από τη βουβωνομηριαία λεμφαδεκτομή με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Οι γυναίκες με λεμφοίδημα κάτω άκρων μπορεί να βιώσουν σημαντική αρνητική επίδραση στην αγωνία για τον καρκίνο, την αυτοεικόνα, την ποιότητα ζωής και τις καθημερινές δραστηριότητες. Πληροφορίες σχετικά με το πώς να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφοειδήματος πρέπει να είναι διαθέσιμες, συμπεριλαμβανομένων συμβουλών για άσκηση, απώλεια βάρους και άμεση θεραπεία λοιμώξεων δέρματος ή τσιμπημάτων εντόμων. Εκείνες οι γυναίκες που αναπτύσσουν λεμφοίδημα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένες υπηρεσίες λεμφοειδήματος για διαχείριση. Η λεμφοφλεβική αναστόμωση μπορεί να είναι μια επιλογή για γυναίκες με σοβαρά συμπτώματα, αλλά αυτό είναι διαθέσιμο μόνο σε ορισμένα εξειδικευμένα κέντρα.

Μετά την ακτινοθεραπεία, οι μακροχρόνιες αλλαγές περιλαμβάνουν τηλεαγγειεκτασία, εξέλκωση, ίνωση και πάχυνση του δέρματος. Μπορεί να υπάρξουν αλλαγές στη λειτουργία του εντέρου ή της κύστης και μπορεί να απαιτείται παραπομπή σε άλλες υπηρεσίες, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερολογίας ή ουρολογίας, εάν υπάρχουν επίμονα συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής.

Συστάσεις

- Εξειδικευμένες υποστηρικτικές υπηρεσίες πρέπει να είναι διαθέσιμες σε οποιοδήποτε εξειδικευμένο κέντρο για θεραπεία καρκίνου του αιδοίου [V, B].
- Οι γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές συνέπειες της θεραπείας και να έχουν διαθέσιμη πολυεπιστημονική ολιστική υποστήριξη σε όλα τα στάδια της φροντίδας [V, B].
- Η πρόσβαση σε εξειδικευμένες υπηρεσίες ψυχοσεξουαλικής και ψυχοκοινωνικής συμβουλευτικής απαιτείται [V, B].
- Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες για τη μείωση του κινδύνου λεμφοειδήματος μετά από βουβωνομηριαία λεμφαδεκτομή, με πρόσβαση σε εξειδικευμένες υπηρεσίες λεμφοειδήματος εάν απαιτείται [IV, B].

Παρηγορική φροντίδα Παρά τη θεραπεία, ο καρκίνος του αιδοίου υποτροπιάζει περίπου στο 33% των περιπτώσεων με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης μετά την πρωτογενή θεραπεία περίπου 70%. Η πρόγνωση είναι πιο δυσμενής σε γυναίκες με πρωτογενή λεμφαδενική συμμετοχή. Σε περίπτωση απομακρυσμένης ή ανεγχειρητής υποτροπής, οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και η ποιότητα ζωής είναι φτωχή. Δεδομένα σχετικά με την παρηγορική και υποστηρικτική φροντίδα στον καρκίνο του αιδοίου είναι πολύ περιορισμένα. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι το πλακώδες καρκίνωμα αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό ιστολογικό τύπο (90% των περιπτώσεων), μπορεί κανείς να προεκτείνει δεδομένα από την εμπειρία στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε αυτό το δύσκολο πεδίο. Για σχεδόν μια δεκαετία, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας, ο ΠΟΥ και η Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας έχουν συστήσει την ενσωμάτωση ειδικών υπηρεσιών παρηγορικής φροντίδας στην ογκολογική φροντίδα νωρίς στην πορεία της νόσου για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Αυτό έγινε ως απάντηση στην τυχαίοποιημένη δοκιμή που δημοσιεύθηκε από τους Temel et al, η οποία έδειξε ότι η πρώιμη ενσωμάτωση της παρηγορικής φροντίδας για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα είχε ως αποτέλεσμα καλύτερο έλεγχο συμπτωμάτων και ποιότητα ζωής, λιγότερο επιθετική φροντίδα στο τέλος της ζωής και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Μεταγενέστερες μελέτες που διερεύνησαν τα οφέλη της παρηγορικής

φροντίδας στους πληθυσμούς γυναικολογικής και γενικής ογκολογίας κατέδειξαν βελτίωση στα συμπτώματα, την ποιότητα ζωής και τη σαφήνεια σχετικά με τους στόχους της φροντίδας στο τέλος της ζωής.

Ορισμένες αναδρομικές μελέτες στον καρκίνο του τραχήλου έδειξαν ότι ακόμη και σε τριτοβάθμια κέντρα φροντίδας λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς έλαβαν διαβούλευση παρηγορικής φροντίδας, και όσοι παραπέμφθηκαν σε παρηγορική φροντίδα αξιολογήθηκαν συχνά αργά στην πορεία της νόσου τους. Η παραπομπή σε παρηγορική φροντίδα συσχετίστηκε με λιγότερες επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, νοσηλείες και εισαγωγές στη μονάδα εντατικής θεραπείας τις τελευταίες 30 ημέρες της ζωής. Η παρηγορική φροντίδα δεν επηρέασε τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας εντός 14 ημερών από το θάνατο. Οι γυναίκες που αξιολογήθηκαν από παρόχους παρηγορικής φροντίδας ήταν λιγότερο πιθανό να πεθάνουν στο περιβάλλον οξείας φροντίδας. Μεταξύ των γυναικών με προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο, ο πόνος είναι ιδιαίτερα διαδεδομένος και συχνά σοβαρός και πολυδιάστατος. Μπορεί να βιώσουν διάφορους τύπους συμπτωμάτων που είναι ανθεκτικά στη βασική παρηγορική φροντίδα, και επομένως μια ομάδα διεθνών εμπειρών ειδικών από χώρες όλων των επιπέδων εισοδήματος δημιούργησε ένα ενισχυμένο πακέτο παρηγορικής φροντίδας για γυναικολογικό/καρκίνο τραχήλου με το οποίο ακόμη και ο ανθεκτικός πόνος μπορεί να ανακουφιστεί. Το πακέτο αποτελείται από φάρμακα, ακτινοθεραπεία, χειρουργικές διαδικασίες και ψυχο-ογκολογικές θεραπείες που απαιτούν προηγμένη ή εξειδικευμένη εκπαίδευση. Κάθε στοιχείο σε αυτό το πακέτο πρέπει να καθίσταται προσβάσιμο όποτε είναι διαθέσιμοι οι απαραίτητοι πόροι και η εμπειρογνομosύνη.

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας συνεχίζει να είναι σημαντικός λόγω της ταχείας ανακούφισης από τον πόνο και της προσωρινής υποχώρησης με διακοπή της αιμορραγίας στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν παρηγορητική θεραπεία τοπικής νόσου αιδοίου, μεταστάσεων λεμφαδένων και συμπτωματικών απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία μικρού όγκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πρωτοπαθούς νόσου σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλες για ριζική θεραπεία και/ή για συμπτωματικές μεταστάσεις. Διαφορετικές δόσεις και κλασματοποιήσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν, συμπεριλαμβανομένων 1×8 Gy, 5×4 Gy, σχήμα quadshot (3,3–3,7 Gy δύο φορές την ημέρα × 4 συνεδρίες

επαναλαμβανόμενες σε διαστήματα 2–4 εβδομάδων για σύνολο 12 συνεδριών). Ο ρόλος των συστηματικών παραγόντων σε παρηγορητικό πλαίσιο στη θεραπεία του καρκίνου του αιδοίου είναι περιορισμένος. Όταν είναι διαθέσιμη, η θεραπεία σε κλινικές μελέτες συνιστάται.

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία (όπου είναι διαθέσιμη) μπορεί να έχει ρόλο στην παρηγορική διαχείριση του καρκίνου του αιδοίου, ειδικά όταν άλλες θεραπείες δεν είναι πλέον εφαρμόσιμες, και μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένη έκβαση και καλύτερη ποιότητα ζωής. Η ηλεκτροχημειοθεραπεία είναι μια αναδύομενη θεραπεία που είναι μια εφικτή, εύκολη στην εκτέλεση και αναπαραγωγίμη διαδικασία σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του αιδοίου που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Η επιβίωση μετά από 1 έτος σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν 50% και οδήγησε σε βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Αναλύσεις υποομάδων έδειξαν χειρότερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με σταθερή ή εξελισσόμενη νόσο, οπίσθια θέση και πολλαπλά ή μεγαλύτερα από 3 cm οζίδια.

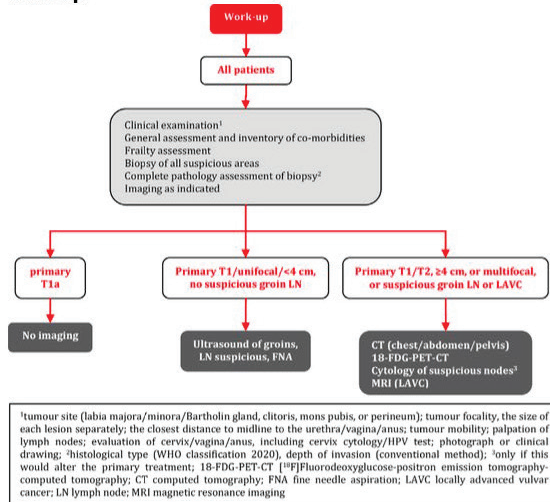
Συστάσεις

- Η έγκαιρη παραπομπή σε παρηγορική φροντίδα συνιστάται έντονα ως σημαντικό βήμα προς τον βελτιωμένο έλεγχο συμπτωμάτων και τη φροντίδα στο τέλος της ζωής [III, A].
- Η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται για παρηγορητική αντιμετώπιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με πυελική νόσο, συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας, εξέλκωσης, πόνου και/ή συστηματικής νόσου [IV, B].
- Η εξωτερική ακτινοθεραπεία μικρού όγκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πρωτοπαθούς νόσου σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλες για ριζική θεραπεία ή σε προ-ακτινοβολημένες, ανεγχειρητες ασθενείς [IV, B].
- Η παρηγορική χειρουργική επέμβαση μπορεί να εξεταστεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις [IV, B].

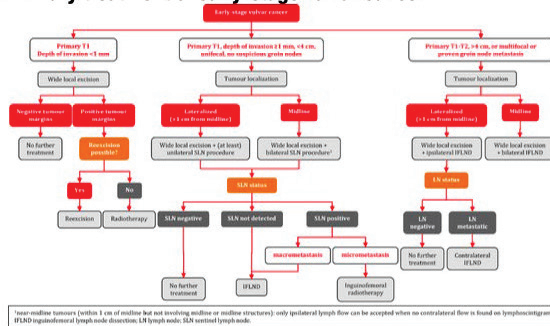
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

- Επικουρική θεραπεία καρκίνου αιδοίου πρώιμου σταδίου
- Θεραπεία τοπικά προχωρημένου καρκίνου του αιδοίου
- Διερεύνηση (Work-up)
- Πρωτογενής θεραπεία καρκίνου αιδοίου πρώιμου σταδίου

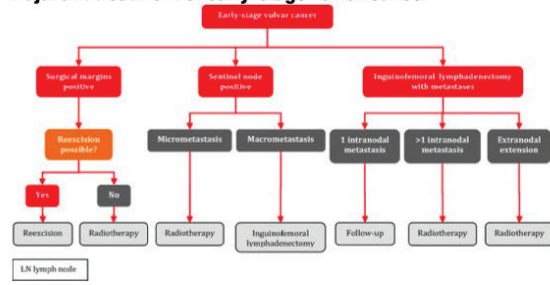
Work-up



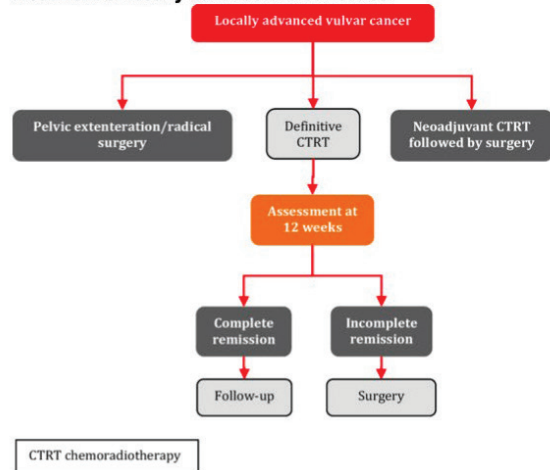
Primary treatment of early-stage vulvar cancer



Adjuvant treatment of early-stage vulvar cancer



Treatment of locally advanced vulvar cancer



Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία

Οι παρούσες οδηγίες αποτελούν επικαιροποίηση βασισμένη στις συστάσεις της ESGO του 2023. Οι σημαντικότερες αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη οδηγία (2020) συνοψίζονται στα εξής:

- **Διαχείριση Φρουρού Λεμφαδένα:** Τροποποιείται η αντιμετώπιση επί θετικού φρουρού λεμφαδένα βάσει της μελέτης GROINSS-V II. Σε περιπτώσεις **μικρομεταστάσεων (mm)**, η μηροβουβωνική λεμφαδενεκτομή μπορεί να παραλειφθεί και να αντικατασταθεί από επικουρική ακτινοθεραπεία, η οποία προσφέρει ισοδύναμη ασφάλεια με λιγότερη νοσηρότητα. Η λεμφαδενεκτομή παραμένει θεραπεία εκλογής για μακρομεταστάσεις (mm).

- **Χειρουργικά Όρια:** Αναθεωρείται η σύσταση για όρια εκτομής 1 cm. Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ένα παθολογοανατομικό ελεύθερο όριο (tumor-free margin) mm θεωρείται ογκολογικά ασφαλές και επαρκές.
- **Παθολογοανατομική Ταξινόμηση:** Καθίσταται υποχρεωτικός ο διαχωρισμός των όγκων σε HPV-σχετιζόμενους και HPV-ανεξάρτητους, με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας για p16 και p53 αντίστοιχα.
- **Συστηματική Θεραπεία:** Εισάγεται η δυνατότητα χρήσης ανοσοθεραπείας (αναστολείς σημείων ελέγχου) και bevacizumab σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο, κυρίως βάσει δεδομένων από καρκίνο τραχήλου μήτρας.
- **Σταδιοποίηση:** Προκρίνεται η χρήση της ταξινόμησης TNM έναντι της νέας σταδιοποίησης FIGO 2021 για τον καθορισμό της θεραπείας.



Ομάδα απόδοσης στην ελληνική γλώσσα**Λυγίζος Βασίλειος**

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος, Αθήνα

Χαϊδόπουλος Δημήτριος

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 αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού 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.

Η παρούσα κατευθυντήρια οδηγία συντάχθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γυναικολογικής Ογκολογίας (European Society of Gynaecological Oncology-ESGO).