



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il carcinoma della Cervice

Edizione 2020



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** servizio.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Ginecologia	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
	Radioterapisti Oncologi	UOC Radioterapia Oncologica	
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica	
	Psiconcologi	Ambulatorio	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital
		Personale infermieristico	Ricovero Ordinario
		Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	
	Personale Dedicato		UOC Oncologia Medica
		UOC Ginecologia	
		UOC Radioterapia	
		UOC Anatomia Patologica	
		UOC Genetica/Farmacogenomica	
		UOC Virologia	
		UOC Radiodiagnostica	
		UOC Endoscopia Digestiva	
		UOC Urologia	
		UOC Medicina Nucleare	
	UOC Terapie Palliative		



Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio

Il fattore eziologico dei tumori della cervice uterina è rappresentato da un pool di ceppi di *Papilloma virus* umano ad alto rischio, trasmesso per via sessuale. I fattori di rischio sono rappresentati fondamentalmente da tutte le condizioni di trasmissione del virus e di progressione delle lesioni premaligne. Considerato che il carcinoma della cervice è caratterizzato da una lunga fase preclinica e rappresenta la fase evolutiva finale di una serie di lesioni a rischio progressivamente più alto, lo screening organizzato di popolazione resta la misura fondamentale di prevenzione non solo per la diagnosi precoce di cancro, ma anche per la riduzione della stessa incidenza di cancro, in quanto consente l'individuazione e l'asportazione di lesioni precancerose. Il Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazione a tutte le Regioni di introdurre, entro il 2018, il test per la diagnosi dell'HPV come test di primo livello nello screening per il tumore della cervice uterina, in sostituzione della citologia. La Regione Campania, con DCA n.35 del 3 maggio 2019 ha approvato il piano regionale di screening cervicale con test HPV-DNA come test di primo livello.

Incidenza

Il numero di nuovi casi di cancro in Italia è 7,5 per 100.000 donne¹ con un numero di cancri atteso nel 2019 di 2.700 casi. La Campania presenta un tasso di incidenza simile, 7 per 100.000 donne², con un numero di 218 nuovi casi attesi nel 2019.

In Italia l'andamento temporale è in lieve decremento, con una diminuzione annua dello 0,4 %; in Campania il breve periodo di osservazione e la bassa numerosità della casistica non consentono una stima puntuale del trend temporale.

Mortalità

¹ Dati Airtum 2009/2013 - Tasso standardizzato su popolazione europea 2013

² Dati Registro Tumori Regione Campania 2008/2012 - Tasso standardizzato su popolazione europea 2013



Si stima che il numero di donne decedute per cancro della cervice uterina nel 2015³ sia stato in Italia di 442 ed in Campania di 40; purtroppo la disomogeneità a livello nazionale nella indicazione del tumore della cervice uterina quale causa di morte, il più delle volte registrata come morte per carcinoma dell'utero non meglio definito, impedisce l'elaborazione di misure puntuali (tassi standardizzati sedi specifici) oltre che di confronti fra macroaree geografiche.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per tumore del collo dell' utero in Italia è pari al 68%⁴. La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi, è pari al 75%, ed al 93% dopo 5 anni dalla diagnosi. In Campania la sopravvivenza a 5 anni è pari al 65%; tale più bassa sopravvivenza può essere determinata da due fattori concomitanti: una più bassa adesione allo screening organizzato di popolazione da parte delle donne invitate, e quindi minore anticipazione diagnostica, e criticità che intervengono lungo l'intero percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei casi di cancro accertati. (ritardato accesso alle strutture, marcata frammentazione dei percorsi con erogazione delle cure da parte di strutture con bassi volumi di attività e minore expertise)

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono state trattate chirurgicamente per tumore della cervice uterina n. 524 donne residenti in Campania⁵; di queste 409 (78% della casistica) sono state trattate in 51 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 115 (22% della casistica) sono state trattate in ulteriori 18 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 10 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori della cervice uterina. (vedi mappa regionale)

³ Dati ISTAT 2015

⁴ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati Airtum 2016

⁵ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con PAP test /HPV test per soggetti asintomatici
- Percorso Diagnostico/Stadiativo per pazienti con sospetto di patologia cervicale uterina
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia della cervice accertata ed in fase precoce
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia della cervice accertata ed in fase avanzata
- Follow-up per pazienti con patologia della cervice uterina progressa

SCREENING CON PAP TEST/HPV TEST PER SOGGETTI ASINTOMATICI

Lo Screening mediante PAP test è una procedura attualizzata dalle Strutture territoriali. Consiste nell'eseguire test citologici morfologici (PAP-TEST) e/o in preferenza di patologia molecolare applicata alla morfologia (HPV-DNA TEST). Le strutture di primo livello coinvolte sono, nello specifico, le unità materno-infantili (U.O.M.I.) consultoriali distrettuali e gli ambulatori di ginecologia dei plessi ospedalieri di base e di I livello. La popolazione oggetto dello screening dovrà essere la popolazione femminile, vaccinata e non per HPV, di età compresa tra 25 e 64 anni. Le procedure di screening e relativi percorsi sono riportati in **Fig. 1 e 2**. La gestione delle lesioni a basso grado di malignità o dubbie esula dagli scopi del presente documento.

Figura 1. Screening per donne 21-65 anni.

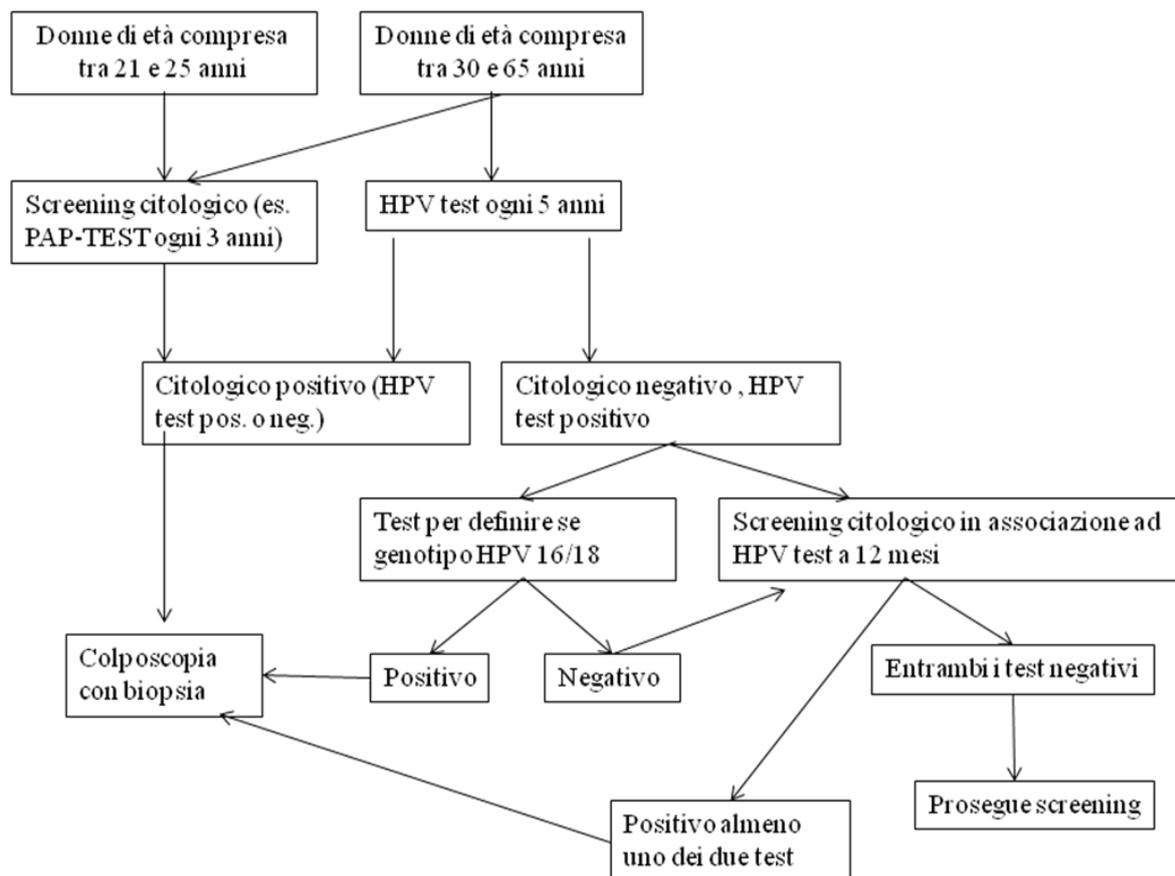
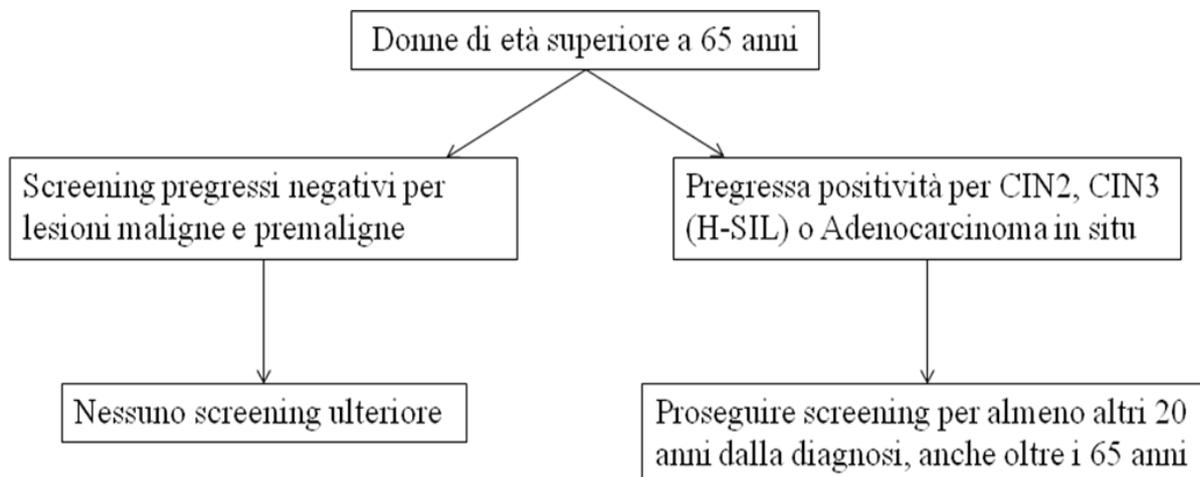


Figura 2. Sorveglianza per donne di età superiore ai 65 anni.



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTI CON SOSPETTO DI PATOLOGIA CERVICALE UTERINA

Donne di almeno 18 anni, con sospetto di neoplasia della cervice uterina (es. meno/metrorragie, dolore pelvico) confermato dall'esame clinico specialistico o positive allo screening dovranno essere indirizzate dal proprio MMG, Ginecologo o altro specialista al centro di I fascia della Rete al fine dell'inquadramento mediante colposcopia diagnostica con biopsie. · Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, la paziente sarà re-indirizzata al percorso di screening (vedi Fig.1 e2); I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti ritenuti più opportuni caso per caso.

Tali procedure andranno effettuate prima di indirizzare la paziente presso il GOM specialistico di patologia, al quale vanno indirizzati solo i casi positivi per neoplasia, diagnosticati nel territorio e richiedenti completamento della stadiazione. L'infermiere Case Manager designato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami necessari per la diagnosi nella Rete interna alla struttura o di indirizzare il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Il *work-up* per una corretta stadiazione prevede, in seguito alla biopsia diagnostica:

- Esame emocromocitometrico con formula e piastrine
- Studio biochimico della funzionalità renale ed epatica
- RX del torace
- RM addome-pelvi con mdc

In caso di malattia localmente avanzata, malattia sintomatica senza lesioni apprezzabili alla radiografia, lesioni dubbie al radiogramma standard o prima di iniziare un trattamento sistemico neoadiuvante: TAC torace con mdc o TAC total body con mdc;

- Per la valutazione non chirurgica di linfadenopatie o lesioni dubbie e della risposta al trattamento neoadiuvante: 18 FDG PET/TC;



- Cistoscopia e/o Rettoscopia nel sospetto di infiltrazione di vescica e/o retto;
- Visita ginecologica in narcosi in casi di dubbia infiltrazione paracervicale;

In seguito agli esami clinico-strumentali (ed alla chirurgia nei casi precoci sottoposti a conizzazione cervicale) si rende necessaria l'attribuzione di uno stadio secondo la classificazione FIGO, la più largamente utilizzata in ambito ginecologico-oncologico e che prelude necessariamente alla definizione del più adeguato percorso terapeutico. Di seguito si riporta l'ultima versione della stadiazione FIGO, che sarà aggiornata nel tempo, qualora necessario (**Tabella 1**)

Tabella 1. Stadiazione FIGO (2018)

<p>Stadio I: il carcinoma è strettamente confinato alla cervice IA: carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm IA1: invasione stromale <3 mm in profondità IA2: invasione stromale ≥ 3mm ma <5mm di profondità IB: carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5mm in profondità (maggiore dello stadio IA), lesione limitata alla cervice uterina IB1: carcinoma invasivo con invasione stromale ≥ 5mm in profondità, e <2cm diametro massimo IB2: carcinoma invasivo ≥ 2cm e <4cm diametro massimo IB3: carcinoma invasivo ≥ 4cm diametro massimo</p> <p>Stadio II: carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina IIA: coinvolgimento dei 2/3 superiori della vagina senza invasione dei parametri IIA1: carcinoma invasivo <4cm di dimensione maggiore IIA2: carcinoma invasivo ≥ 4cm di dimensione maggiore IIB: con invasione dei parametri senza giungere alla parete pelvica</p> <p>Stadio III: il carcinoma si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o aortici IIIA: il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica IIIB: estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante (in assenza di altra causa nota) IIIC: interessamento dei linfonodi pelvici e/o aortici (r: radiologicamente; p: patologicamente accertato) IIIC1: interessamento dei soli linfonodi pelvici IIIC2: interessamento dei linfonodi aortici</p> <p>Stadio IV: il carcinoma si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (con conferma istologica su biopsia). L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV) IVA: infiltrazione degli organi pelvici adiacenti IVB: metastasi degli organi a distanza</p>



PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA DELLA CERVICCE ACCERTATA ED IN FASE PRECOCE

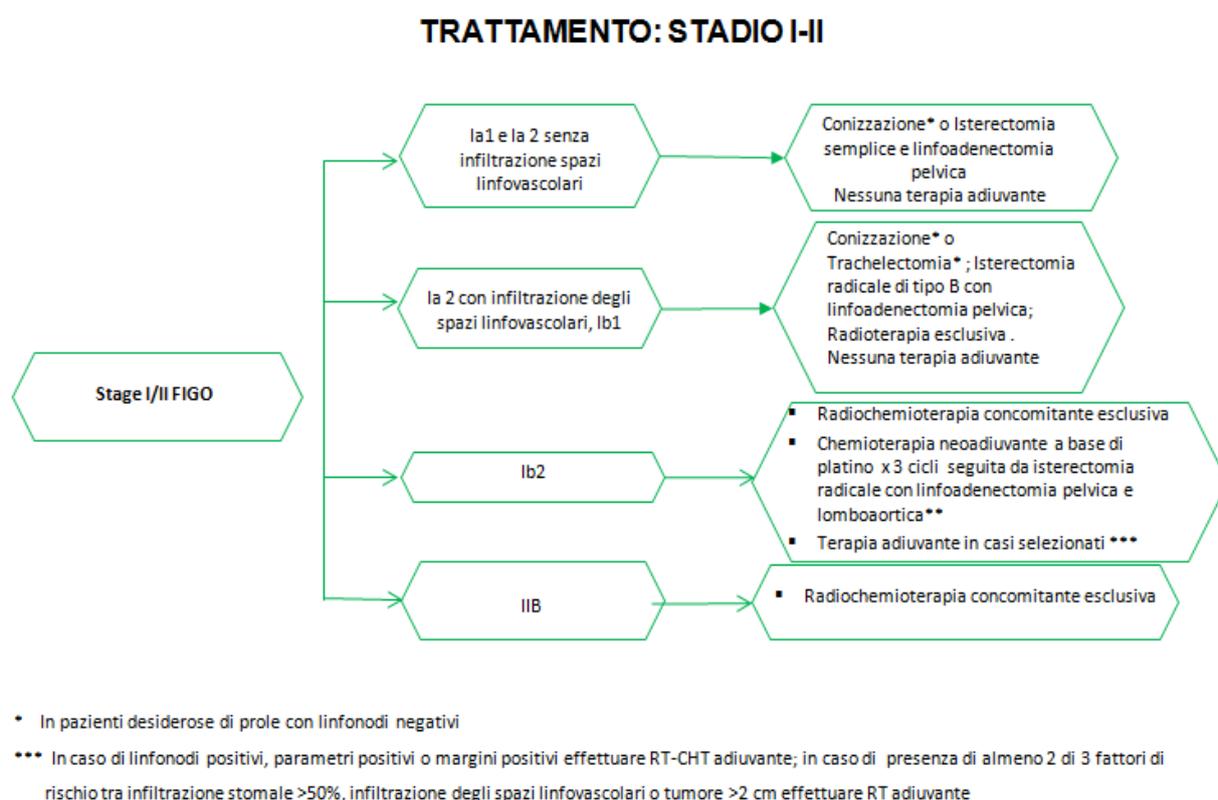
Riguardo il trattamento della neoplasia nello stadio precoce (stadio I e II FIGO) si propongono di seguirli gli algoritmi raccomandati dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica nell'ambito delle Linee Guida 2019, peraltro conformi a quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali (es. ESMO, NCCN). Le figure professionali di riferimento nell'ambito del percorso saranno almeno rappresentate dall'Oncologo Medico, dal Chirurgo Ginecologo e dal Radioterapista. Negli stadi iniziali le pazienti possono essere trattate con chirurgia radicale o con radio – chemio terapia esclusiva in casi selezionati. Di regola le pazienti dovrebbero essere trattate con una sola modalità terapeutica evitando quindi di dover poi associare chemioradioterapia alla chirurgia. In particolare, le ultime linee guida ESGO riportano come evidenza di tipo B che, negli stadi iniziali (T1a, T1b1, T2a1), la stadiazione chirurgica/patologica dello stato linfonodale pelvico è il gold standard per la valutazione della prognosi e per guidare il trattamento. Negli stadi IA1 con LVSI negativi non è necessaria la linfadenectomia, mentre in presenza di trattamenti conservativi come conizzazione e trachelectomia e LVSI positivi la linfadenectomia risulta essere mandatoria. La chirurgia mini-invasiva non è raccomandata anche se è in corso un trial dell'ESGO sulla tematica.

Nel trattamento esclusivo di radiochemioterapia la radioterapia consta di una fase di trattamento a fasci esterni (45-50,4 Gy + eventuale boost su parametri interessati e/o linfadenopatie) e di una fase di trattamento mediante brachiterapia. È fondamentale che la paziente venga indirizzata al Radioterapista che si interessa di brachiterapia prima dell'inizio del trattamento o nei primi giorni così da poter programmare tale fase del trattamento. La chemioterapia neoadiuvante rappresenta una opzione terapeutica in neoplasie ad alto volume e casi selezionati.

La scelta di un approccio terapeutico deve essere condivisa in ambito multidisciplinare (anestesista, radioterapista, medico oncologo, anatomico patologo, radiologo). Il trattamento chirurgico e radioterapico andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità.

La gestione medica andrà effettuata nei centri di I e II fascia abilitati. In **fig. 3** si riporta il rispettivo Percorso terapeutico.

Figura3. Percorso per la terapia del tumore della cervice uterina in stadio I e II FIGO

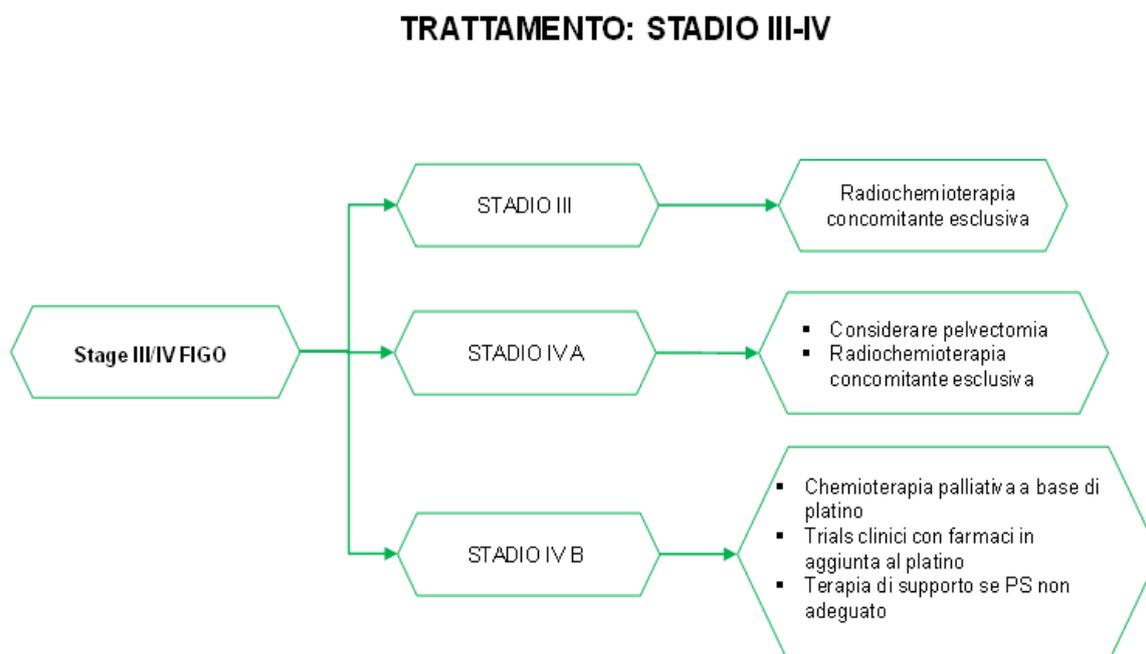


PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA DELLA CERVICE ACCERTATA ED IN FASE AVANZATA

Riguardo al trattamento della neoplasia nello stadio avanzato (stadi III e IV FIGO) si propongono di seguito gli algoritmi raccomandati dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica nell'ambito delle Linee Guida 2019, peraltro conformi a quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali (es.ESMO,NCCN). Risulta indispensabile una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto per lo meno del parere dell'Oncologo Medico, del Chirurgo Ginecologo e del Radioterapista. In **Fig.4** si riporta il relativo Percorso terapeutico. Il trattamento chirurgico e

radioterapico andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica andrà effettuata nei centri di I e II fascia. La terapia standard per le pazienti in stadio IVb è rappresentata dalla chemioterapia a base di platino e taxolo +/- bevacizumab.

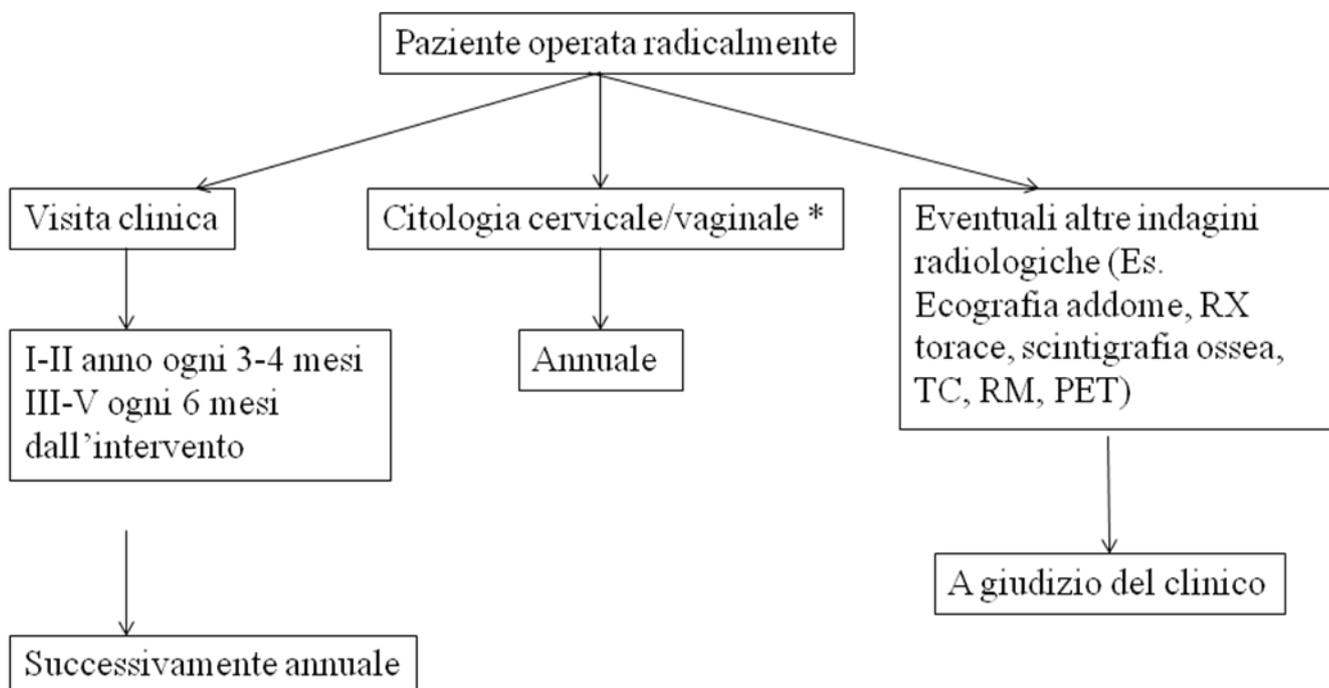
Figura 4. Percorso per la terapia del tumore della cervice uterina in stadio III e IV FIGO



FOLLOW-UP E RECIDIVA PER PAZIENTI CON NEOPLASIA DELLA CERVICE UTERINA PREGRESSA

Qualora la malattia sia suscettibile di trattamento radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (**vedi Fig.5**). In caso di recidiva la paziente sarà opportunamente rivalutata dall'Oncologo Medico, Chirurgo Ginecologo e Radioterapista al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del momento (**Fig.6**).

Figura 5. Percorso di follow-up di pazienti con progresso carcinoma della cervice uterina



* Non indicata nelle pazienti sottoposte a radioterapia esclusiva o adiuvante post operatoria

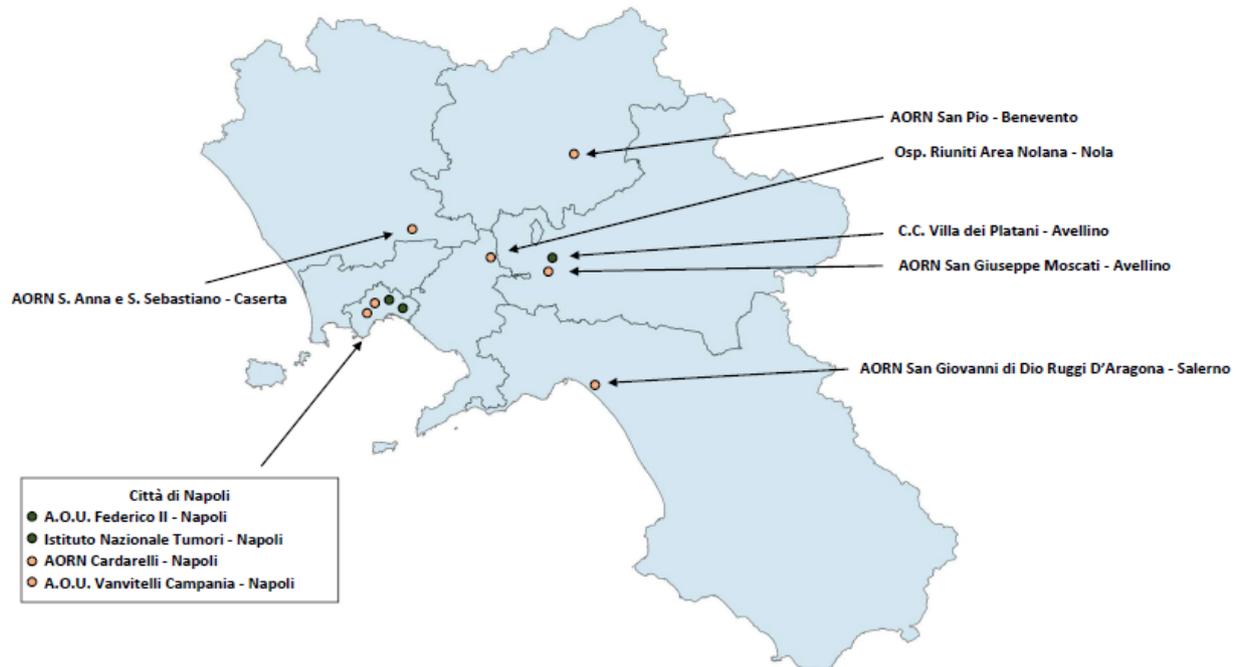
Figura 6. Percorso per le gestione delle recidive di tumore della cervice uterina



Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Cervice Uterina
Strutture regionali abilitate ad entrare in rete

- Rete – cut off > 15
- Osservazione per triennio 2019/2021



Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore della cervice avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG, i centri di I livello o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	C. Pisano, S. Pignata, R. Lauria, S Greggi, E F Gherardi
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA cervice	<ul style="list-style-type: none"> - si suggerisce, di inserire nell'ambito accoglienza le associazioni di volontariato per armonizzare tutti i pdta - si suggerisce di inserire chiari riferimenti operativi alle azioni previste dal DL 22 del 2017 sul DAT - si suggerisce una stabile proposta collaborativa tra il GOM e le organizzazioni di volontariato per campagne di informazione mirate per sensibilizzare la popolazione allo screening
--------------	---