

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Carcinoma dell'Endometrio

Edizione 2021



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

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile
		Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Ginecologia Oncologici	UOC Ginecologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Ginecologia Oncologici	UOC Ginecologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Gastroenterologi	UOC Gastroenterologia
	Urologia Oncologici	UOC Urologia
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Patologi clinici	UOC Patologia clinica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
Personale infermieristico		
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o	Unità di Manipolazione di	
Tecnici di laboratorio medico	Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

TUMORI DELL'ENDOMETRIO

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio¹

Il carcinoma endometriale è il quinto tumore, per frequenza, nelle donne e, nella fascia di età 50-69 anni, diventa il quarto tumore, dopo il tumore della mammella, del colon-retto e del polmone. In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale e caratterizza neoplasie di tipo endometriode, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni precancerose (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da: alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione arteriosa. Un ulteriore fattore di rischio può essere rappresentato dalla terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici) e da un effetto paradossale dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni utilizzata per il trattamento del carcinoma della mammella. Le neoplasie dell'endometrio estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio. I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomiomasarcomi e dalle neoplasie dello stroma endometriale. Il leiomiomasarcoma costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometriode. Non più da annoverare tra i sarcomi ma tra i carcinomi endometriali di tipo II sono invece i tumori misti carcino-sarcomi, ad insorgenza in età più avanzata (intorno ai 65 anni) e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (tumore iatrogeno post irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.

Incidenza

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori del corpo dell'utero in Europa² è di un ASR di 31.3 per 100.000 con un numero di casi atteso di 130.051. In Italia² al 2020 è stimato un ASR di 27.0 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 10.013. La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di incidenza di 19,8 per 100.000 ed un numero di nuovi casi attesi di 699.

¹ I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

² JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

³ Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

In Italia l'andamento temporale⁴ è sostanzialmente stabile (variazione annua di meno 0,1%, non significativa); tale andamento è confermato anche per la Campania, (incremento annuo di più 0,5%, non statisticamente significativo).

Mortalità

La stima al 2020 dei decessi per tumori del corpo dell'utero in Europa² è di un ASR di mortalità di 6.9 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 29.963. In Italia² si stima al 2020 un ASR di 5.3 per 100.000 ed un numero di 2.152 decessi. La stima, invece, in Campania³ al 2020 indica un ASR di mortalità di 1.60 per 100.000 ed un numero stimato di decessi di 53.

Considerata la scarsa qualità della registrazione della mortalità per tumore dell'utero, in cui la quota più consistente di decessi viene registrata come "Utero non specificato", per la Regione Campania è stata stimata anche la mortalità per quest'ultima causa specifica; in aggiunta quindi ai tassi di mortalità specifici per tumore del corpo dell'utero (e della cervice uterina), va considerato il tasso di decessi per Utero n.s. il cui ASR stimato al 2020 è di 5.50 per 100.000, con un numero di decessi stimato di 188.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per tumore dell'endometrio⁵ in Italia è pari al 77%. La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi, è pari all'84%, ed al 95% dopo 5 anni dalla diagnosi. In Campania la sopravvivenza a 5 anni è pari al 74,5%; si conferma, anche per il cancro dell'endometrio, come per quello della cervice, una più bassa sopravvivenza rispetto al pool italiano dei Registri Tumori. Non essendo previsto per il cancro dell'endometrio uno screening organizzato di popolazione, tale minore sopravvivenza può essere motivata dalla presenza di criticità che intervengono lungo il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei casi di cancro accertati.

Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2016/2018 sono stati trattati chirurgicamente per tumore dell'endometrio 1.959 donne residenti in Campania; di tali pazienti 1.642 (83,8% della casistica) sono state trattate in 71 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 317 (16,2 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 67

⁴ I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

⁵ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha fin qui strutturato, e decretato⁶, un PDTA Regionale specifico per la gestione dei tumori dell'endometrio sul territorio regionale; è di imminente definizione la mappa regionale delle strutture regionali da abilitare ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori dell'endometrio.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per pazienti con sospetta neoplasia dell'endometrio
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia dell'endometrio accertata
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO

Anamnesi personale e familiare

La presenza di perdite ematiche atipiche in post-menopausa o con metrorragie, sanguinamenti intermestruali in epoca peri e premenopausale, tensione endopelvica accompagnata da algie ipogastriche e lombosacrali e leucoxantorrea è fortemente sospetta di tumore dell'endometrio. Una neoplasia endometriale va sempre sospettata in donne obese o oligoanovulatorie che in età perimenopausale o premenopausale presentino frequenti e prolungati episodi metrorragici, mentre il riscontro di linfedema agli arti inferiori e/o edema ai genitali esterni deve orientare per un quadro clinico manifesto di diffusione linfonodale iliaco-otturatoria.

L'obesità, l'ipertensione arteriosa, le epatopatie croniche, il diabete, il menarca precoce e la menopausa tardiva, la policistosi ovarica, la nulliparità, tumori a cellule germinali dell'ovaio secernenti estrogeni, iperplasia dello stroma corticale del surrene e l'utilizzo di terapie ormonali estrogeniche, non bilanciate da progestinici sono considerati fattori di rischio. Particolare attenzione deve essere rivolta alle donne con anamnesi personale di carcinoma della mammella in trattamento con Tamoxifene, modulatore selettivo degli estrogeni che esercitando un'azione agonista sui recettori estrogenici dell'endometrio, risulta associato a un maggiore di rischio di sviluppo di carcinoma endometriale.

Nell'ambito dell'anamnesi familiare è opportuno identificare eventuali sindromi eredo-familiari nel cui contesto il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. In particolare, l'insorgenza di tale neoplasia in una donna giovane, in epoca premenopausale, può essere considerato evento

⁶ DCA 89 del 5/11/2018 – Rete Oncologica Regionale: ulteriori adempimenti

sentinella della sindrome Lynch in un difetto dei meccanismi di “*mismatch repair*” ereditato come autosomico dominante. Queste pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ed è nota anche l’associazione con il tumore della mammella; pertanto, devono essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica.

Visita Ginecologica

Permette di rilevare attraverso la palpazione bimanuale rettovaginale alterazioni della consistenza, della mobilità e del profilo superficiale dell’utero, annessi, cervice, vagina e retto.

Ecografia pelvica - trans-vaginale

Permette di valutare lo spessore endometriale che varia da valori \leq a 5 mm nella donna in menopausa a valori da 1 a 14 mm nella donna in età fertile. Anomalie dello spessore, perdita di ecogenicità, vacuolizzazione dell’endometrio, ovvero la scomparsa o interruzione dell’alone periendometriale, alterazioni della perfusione ematica dell’endometrio valutati al color doppler, permettono di identificare processi sospetti.

Isteroscopia

Consente la valutazione della cavità endometriale in tutte le sue parti, degli osti tubarici, la topografia di eventuali formazioni, la focalità, l’estensione e la distanza dal canale cervicale. La metodica combinata di isteroscopia con biopsia endometriale permette prelievi mirati che, nel sospetto di neoplasia, devono essere multipli su tutte le zone maggiormente sospette. In particolare, su collo e corpo separati, lungo le porzioni basali e i corni tubarici che sono sede preferenziale di carcinomi e polipi. La biopsia guidata deve essere tale da consentire di ottenere una quantità di tessuto sufficiente per una diagnosi istologica con relativo grading.

Nuova classificazione molecolare

Per l’analisi patologica si rimanda al documento sulla refertazione patologica standard. Ai fini dell’inquadramento dei tumori endometriali secondo la nuova classificazione molecolare del TGCA è raccomandato introdurre le analisi in immunistochemica di p53 e del MMR. La mutazione POLE, ove testabile, andrebbe aggiunta in quanto identifica un sottogruppo di pazienti a prognosi molto favorevole.

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA DELL' ENDOMETRIO ACCERTATA

Ogni neoplasia dell'endometrio deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo.

La tabella 1 riassume gli esami di stadiazione per le neoplasie dell'endometrio in fase diagnostica

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Total-body con e senza mdc	Appropriata in casi selezionati
RMN addome e pelvi con mdc	Appropriata in casi selezionati
TAC TORACE	Appropriato in casi selezionati
ECO TRANS-VAGINALE	Appropriata
SCINTIGRAFIA OSSEA	Appropriata in casi selezionati

Stadiazione pre-operatoria

In fase preoperatoria, l'iter stadiativo strumentale dovrebbe essere diversificato in base al rischio di diffusione extrauterina basato sul profilo istologico (istotipo e grado) ed ultrasonografico eseguito per via transvaginale e/o transrettale (valutazione del diametro tumorale, della giunzione endometrio-miometrio e di eventuale diffusione extrauterina). Nei casi di carcinoma endometrioide ben differenziato con diametro tumorale ≤ 2 cm e non evidenza di massiva infiltrazione miometriale e/o infiltrazione cervicale o sospetta diffusione extrauterina, non si ritiene necessaria ulteriore integrazione di diagnostica per immagini. Negli altri casi, è opportuno integrare l'ultrasonografia con TC torace-addome-pelvi al fine di identificare eventuali secondarismi o dalla combinazione di TC torace e RM addome-pelvi. Quest'ultima metodica consente di valutare meglio il grado di invasione miometriale e i rapporti con le strutture circostanti. Nel sospetto clinico di metastasi ossee trova indicazione l'impiego della scintigrafia ossea. Non esistono biomarcatori per i tumori dell'endometrio.

Chirurgia

Stadi iniziali I FIGO (Tumore limitato al corpo dell'utero) – II (Tumore esteso allo stroma cervicale)

Per lo stadio I e II il trattamento chirurgico standard è rappresentato dall'isterectomia extrafasciale (senza colletto vaginale) e annessiectomia bilaterale. La letteratura corrente ha evidenziato i vantaggi di un approccio chirurgico mininvasivo, anche negli istotipi al alto rischio, dimostrando

sopravvivenze simili ad un approccio chirurgico laparotomico a fronte di una ripresa più rapida e ricoveri più brevi.

Per quanto riguarda la linfadenectomia pelvica ed eventualmente lombo-aortica, non vi è uniformità di pensiero. Le evidenze scientifiche sono sempre più concordi nell'assegnare alla biopsia del linfonodo sentinella con verde indocianina una buona *performance* diagnostica con scopo stadiativo e potrebbe rappresentare un buon compromesso (attualmente ancora in fase di validazione) in un prossimo futuro. La riduzione della morbilità postoperatoria è assolutamente evidente.

L'approccio consigliato, secondo le linee guida AIOM e ESGO/ESTRO/ESP 2021 varia a seconda della classe di rischio:

- **Basso rischio** (G1-G2 con infiltrazione miometriale <50%) non si effettua linfadenectomia.
- **Rischio intermedio** (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)
- **Rischio intermedio/alto** (G1-G2 con infiltrazione miometriale >50% con infiltrazione degli spazi linfovaskolari oppure G3 con infiltrazione miometriale <50%) linfadenectomia stadiativa (pelvica o linfonodo sentinella)
- **Alto rischio** (G3 con infiltrazione miometriale >50%) linfadenectomia pelvica e paraortica sistematica.

La rimozione di linfonodi di volume aumentato è sempre raccomandata.

Bisogna aggiungere omentectomia infracolica in caso di tumori di istotipo sieroso.

Il trattamento chirurgico preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In tali donne il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerato il buon esito oncologico (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere proposto **un trattamento conservativo** che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico. Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resectoscopica. Il trattamento conservativo è comunque da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi, e al termine della gravidanza

Stadi avanzati III (Tumore con estensione locale: ovaio, vagina, parametri o regionale linfonodi pelvici e /o aortici) – IV (estensione alla mucosa vescicale, intestinale o metastasi a distanza)

Nelle pazienti che in fase stadiativa risultino in stadio III e IV intra-addominale, qualora le condizioni della paziente e la diffusione di malattia lo permettano, sembra preferibile, un approccio chirurgico a scopo citoriduttivo in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia. L'incertezza delle linee guida rende il trattamento dei terzi stadi personalizzato in funzione delle sedi di malattia. Nelle altre pazienti in stadio IV l'approccio chirurgico può avere un ruolo palliativo in quanto il trattamento di scelta è quello chemioterapico.

Se le condizioni generali della pazienti non lo permettano o in presenza di una malattia non resecabile in maniera completa, la scelta primaria sarà una radioterapia definitiva per fasci esterni e brachiterapia, e/o in aggiunta chemioterapia.

TERAPIA ADIUVANTE

Per la definizione delle successive scelte terapeutiche è opportuno suddividere le pazienti in classi di rischio prognostico secondo la classificazione aggiornata dalle linee guida ESGO/ESTRO/ESP 2020 (**Tab.2**), basata su grading istologico, presenza o assenza di infiltrazione miometriale, stadio secondo FIGO 2018, tipo istologico, presenza o assenza di invasione linfovaskolare, conoscenza o meno del profilo molecolare di malattia (p53, MSH6, PMS2, POLEmut). La caratterizzazione molecolare di malattia è consigliata soprattutto nei tumori di alto grado e nella malattia ad alto rischio. A questi fattori di rischio, sulla scorta di numerosi studi clinici vanno aggiunte anche l'età (> 60 anni secondo PORTEC1, PORTEC2), nella valutazione complessiva per l'indicazione ai trattamenti adiuvanti.

Tabella 2. Fattori prognostici - categorie di rischio e terapia adiuvante

Classe di rischio	FIGO 2018	Grado	Istologia	LVSI	Trattamento adiuvante
Basso*	IA	1-2	E	Assente o focale	Follow up
Intermedio**	IA	G3	E	Assente o focale	VBT/FU ⁷
	IB	1-2	E	Assente o focale	
	IA senza IM	1-2-3	NE	-/+	
Intermedio/Alto N0	IA	1-2-3	E	+	VBT/FU ⁷
	IB	1-2	E	+	EBRT +/- Chemioterapia
	IB	3	E	-/+	
	II	1-2	E	-	VBT
	II	3	E	-/+	EBRT + VBT +/- Chemioterapia
Intermedio/Alto NX	IA	1-2-3	E	+	EBRT +/- Chemioterapia
	IB	1-2	E	+	
	IB	3	E	-/+	
	II	1-2-3	E	-/+	EBRT +/- Chemioterapia + VBT
Alto	III-IVA	1-2-3	E	-/+	EBRT + Chemioterapia (+ VBT in caso di invasione stromale cervicale)
	I-IVA con IM	1-2-3	NE	-/+	
Avanzato	III-IVA con malattia residua	1-2-3	E	-/+	EBRT + chemioterapia concomitante o sequenziale/ Chemioterapia

⁷ Il follow up è una opzione per le pazienti con età <60 anni, necessaria discussione con la paziente su rapporto rischio/beneficio.

Legenda.

E: endometriode; NE: non endometriode (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma, misto); LVSI: invasione degli spazi linfovaskolari; IM: invasione miometriale; EBRT: “External Beam Radiation Therapy” = radioterapia a fasci esterni; VBT: “Vaginal Brachytherapy” = brachiterapia endovaginale; N0: linfonodi risultati negativi alla stadiazione chirurgica; NX: stadiazione linfonodale non eseguita.

* Ove disponibile l’analisi molecolare alcuni autori ritengono che le pazienti POLE mutate in I e II stadio appartengano a questa categoria di rischio.

** Ove disponibile l’analisi molecolare, apparterebbero a questa classe di rischio anche gli stadi IA con espressione abnorme di p53.

NB: In assenza di dati definitivi in letteratura, le scelte terapeutiche basate sul salto di “classe di rischio” dovuto al profilo molecolare di malattia sono ancora discutibili e dovrebbero essere sempre condivise con la paziente.

Il trattamento adiuvante va pertanto modulato secondo le seguenti classi prognostiche (**Tab. 2**):

- ✓ **CLASSE DI RISCHIO BASSO (Stadio IA G1-G2, istotipo endometriode, assenza di invasione linfovaskolare sostanziale):** non è raccomandata nessuna terapia adiuvante, le pazienti verranno avviate a programma di follow-up clinico strumentale.
- ✓ **CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO (Stadio IA G3 e IB G1-2, istotipo endometriode, assenza di invasione linfovaskolare sostanziale; IA, non endometriode, senza invasione miometriale):** per il controllo della recidiva locale è indicata la brachiterapia sulla cupola vaginale. Per le pazienti con età <60 anni è comunque proponibile anche la sola osservazione.
- ✓ **CLASSE DI RISCHIO INTERMEDIO ALTO (Stadio I, istotipo endometriode, con invasione linfovaskolare sostanziale; IB G3 e II stadio, istotipo endometriode, indipendentemente dalla presenza di invasione linfovaskolare):** in caso di stadiazione chirurgica linfonodale eseguita con linfonodi risultati negativi è indicata la sola brachiterapia endovaginale; la radioterapia pelvica a fasci esterni e l’eventuale aggiunta di chemioterapia è da considerare solo nei G3 e/o in presenza di invasione linfovaskolare franca o in presenza di fattori aggiuntivi come l’età o le dimensioni del T. L’avvio ad un programma di Follow-up con stretto monitoraggio può essere considerato, su richiesta della paziente, negli stadi IA endometrioidi dopo condivisione del bilancio rischio/beneficio. In assenza di una stadiazione chirurgica linfonodale, è preferibile procedere a radioterapia a fasci esterni con l’eventuale aggiunta di chemioterapia nei G3 e/o in presenza di invasione linfovaskolare franca. Nelle

pazienti sottoposte a radioterapia pelvica adiuvante, l'aggiunta di un sovradosaggio sulla cupola vaginale con brachiterapia è indicata solo nello stadio II (invasione dello stroma cervicale).

- ✓ **CLASSE DI RISCHIO ALTO: Stadio III e IVA istotipo endometriode, Stadio IA-IVA non endometriode con invasione miometriale, indipendentemente dal grading tumorale e dalla presenza di invasione linfovaskolare:** per lo stadio IIIA-B-C (in assenza di residuo tumorale), indipendentemente da una stadiazione chirurgica linfonodale sistematica, è indicata la radiochemioterapia (radioterapia a fasci esterni seguita da brachiterapia in caso di presenza di invasione stromale cervicale). Nello stadio IIIC2 è indicata anche l'irradiazione delle stazioni linfonodali paraortiche. Lo schema PORTEC 3 è da preferire. Ulteriori opzioni terapeutiche sono: la radiochemioterapia sequenziale e la sola chemioterapia. Negli istotipi speciali in stadio IA con invasione miometriale potrebbe essere proposta la radiochemioterapia sequenziale o in casi selezionati la sola radioterapia pelvica.
- ✓ **MALATTIA AVANZATA: Stadio III e IVA con malattia residua:** in presenza di residuo tumorale dopo chirurgia, la sola chemioterapia o la combinazione di radio e chemioterapia (concomitante + sequenziale o sequenziale) sono entrambe opzioni accettabili.
Nella malattia localmente avanzata non resecabile, il trattamento deve essere individualizzato (radioterapia definitiva +/- chemioterapia, chemioterapia neoadiuvante a chirurgia o a radioterapia definitiva).
- ✓ **MALATTIA METASTATICA:** Nella malattia metastatica il trattamento **chemioterapico sistemico** secondo lo schema Carboplatino-Paclitaxel è la terapia di scelta, la radioterapia riveste un ruolo esclusivamente palliativo (Tab.3). Nelle pazienti in IV stadio in condizioni
- ✓ generali scadute o non candidabili a chemioterapia può essere proposta l'ormonoterapia con medrossiprogesterone acetato, megestrolo acetato o tamoxifene.

La tabella 3 riassume gli esami di stadiazione per le neoplasie dell'endometrio in fase avanzata recidivata

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Total-body con e senza mdc	Appropriata
RMN addome e pelvi con mdc	Appropriata
SCINTIGRAFIA OSSEA	Appropriata in casi selezionati

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA DELL' ENDOMETRIO

Quando la malattia si presenta sotto forma di recidiva vaginale isolata nelle pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento radiante, la radioterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti. Nelle pazienti che hanno già ricevuto una precedente radioterapia e con buon *performance status*, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. L'approccio chirurgico varia dalla citoriduzione secondaria alla pelvectomia. Tecniche di radioterapia stereotassica o brachiterapia image guided possono essere prese in considerazione in casi selezionati di recidiva pelvica (sia locale che linfonodale), anche in pazienti già precedentemente irradiate.

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, una chemioterapia di prima linea contenente carboplatino e taxolo o una terapia ormonale sistemica con intento palliativo, rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. Con l'utilizzo sempre più diffuso della chemioterapia adiuvante, le opzioni terapeutiche per i pazienti con una ripresa di malattia sono decisamente ridotte poiché i farmaci di II linea hanno dimostrato generalmente risposte limitate e di breve durata. Sebbene siano stati studiati diversi regimi, mancano studi randomizzati e quindi nessun regime può essere proposto come standard. Tra i farmaci in indicazione: la doxorubicina liposomiale pegilata (response rate 9-10%), il paclitaxel (response rate 8 %).

L'ormonoterapia è riservata alle pazienti in condizioni cliniche generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico. Progestinici quali medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato, e tamoxifene sono i farmaci più usati (Tab.3).

Tabella 3. Trattamento malattia avanzata o recidivata

Istotipo	Terapia
<i>Recidiva locoregionale</i>	
Tutti gli istotipi	Chirurgia o radioterapia in pazienti non irradiate +/- chemioterapia
<i>Recidiva sistemica</i>	
Endometrioidi basso grado	Ormonoterapia Opzione: Chemioterapia con Carboplatino e Taxolo
Alti gradi ed istotipi speciali	Carboplatino e taxolo per sei cicli Nessuna seconda linea standard
Terapia palliativa	Terapia di supporto o radioterapia

CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

E' opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- **Clinico:** presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- **Prognostico:** previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

FOLLOW UP

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità del follow up.

Secondo i dati disponibili, la sorveglianza delle pazienti affette da carcinoma dell'endometrio deve avvalersi di: un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ripresa di malattia, ed esame obiettivo con visita ginecologica ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: emocromo ed esami biochimici; esecuzione routinaria di markers tumorali, Pap test, esami radiologici. Auspicabile è che il medico che conduce il follow up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari (in particolare l'esecuzione del test MSI nelle pazienti di età inferiore ai 55 anni).

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

Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriore valutazione nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

Diagnostica percorso GOM

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente. La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale

(MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centro o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti. Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica.

Comunicazione al paziente.

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

Verbali.

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campania per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

La scheda della Rete Oncologica Campania di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione dei indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

Fine stadiazione: si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

Intervento chirurgico: è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

Data completamento: è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

Data di inizio terapia: la data in cui i pazienti inizia il trattamento

Data decesso: la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



Chiusura schede

Ricerca schede / Visualizza scheda

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	Mail
N° scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico
	11/12/2020	IN CARICO	DISTRETTO 19		

Organi di rete Checklist ingresso Servizi Allegati Checklist uscita **Chiusura**

Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M.	Fine stadiazione	Intervento chirurgico
Data completamento	Tipo completamento	
Data di inizio terapia	Data decesso	
Diagnosi di dimissione		

TRASFERISCI SALVA E CHIUDI

SALVA

SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successivi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore dell'endometrio avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- 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 - 50 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 Campana.
- 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 4-8 settimane** dall'intervento chirurgico.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	C. Pisano, M. Orditura, R. Lauria, S Greggi, F Zullo, E Iannacone, 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

<p>PDTA Endometrio</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “MolecularTumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguglianze basate sulla territorialità - Si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici - Si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti. - Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico -Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM
--	--