

**PDTA OVAIO**  
**DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO**

***Aggiornamento 2022***

## PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per le pazienti affette da carcinoma ovarico.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore dell'ovaio una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Si tratta di un lavoro che necessita un'ampia condivisione e comprensione che inizia con il gruppo di lavoro e deve poi estendersi a tutta la regione. Il percorso promosso da questo PDTA infatti porterà finalmente ad una strutturata e regolamentata *centralizzazione* delle pazienti con tumore ovarico. Tale percorso di diagnosi e cura è lo standard of care soprattutto nel mondo anglosassone. Dopo circa 20 anni di attuazione, ha dimostrato inequivocabilmente risultati eccellenti con ricadute significative sui tempi di diagnosi, sulla facilitazione dell'accesso alle cure ed ai protocolli di ricerca e, last but not least, sugli outcome di sopravvivenza. Questo percorso rappresenta una straordinaria occasione per la Regione Veneto di creare e offrire un moderno e raffinato pathway di cura in oncologia a beneficio delle pazienti.

*Massimo P. Franchi*

*Valentina Guarneri*

*Roberto Tozzi*

## ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

**Coordinatori Scientifici:** Massimo P. Franchi, Valentina Guarneri, Roberto Tozzi

ARTIOLI GRAZIA	Dirigente Medico UOC Oncologia Azienda AULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
BATTISTA RAFFAELE	Direttore UOC di Ostetricia e Ginecologia Azienda AULSS 5 Polesana - Rovigo
BUSATO ENRICO	Direttore UOC di Ostetricia e Ginecologia Azienda AULSS 2 Marca trevigiana - Treviso
CALIO' ANNA	Professore Associato Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Anatomia Patologica UNIVR
CECCARONI MARCELLO	Direttore Ginecologia e Ostetricia IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar
DALLA PALMA MAURIZIA	Dirigente Medico Oncologia Medica Azienda AULSS 3 Serenissima - Venezia
DE VIVO ROCCO	Dirigente Medico Divisione di Oncologia Ospedale San Bortolo Azienda AULSS 8 Berica - Vicenza
DEI TOS ANGELO PAOLO	Professore Ordinario Anatomia Patologica UNIPD – Direttore Anatomia Patologica AOPD
DI PAOLA ROSSANA	Oncofertilità – AOUIVR
FERDEGHINI MARCO	Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia, Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia AOUIVR
FESTI ANNA	UOC Ginecologia e Ostetricia – AOUIVR
FRANCHI MASSIMO PIERGIUSEPPE	Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia UNIVR - Direttore UOC Ostetricia e Ginecologia AOUIVR
GUARNERI VALENTINA	Professore Ordinario Oncologia Medica UNIPD- Direttore UOC Oncologia Medica 2 – Istituto Oncologico Veneto IRCCS – Coordinatore GOM Mammella – Coordinatore DOFIP
GUERRIERO ANGELA	Dirigente Medico UOC Anatomia Patologica 2 – AOPD
LAURINO LICIA	Direttore UO Anatomia Patologica - Azienda AULSS 3 Serenissima - Venezia Mestre
LUBIN ENRICO	Dirigente Medico Radiologia- Azienda AULSS 3 Serenissima – Venezia Mestre
MAGGINO TIZIANO	Coordinatore Multidisciplinare Ginecologia Oncologica – Azienda ULSS3 Serenissima – Venezia Mestre
MONTAGNA MARCO	Dirigente Biologo UOC Immunologia e diagnostica molecolare oncologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
MURAGLIA ALESSANDRO	Dirigente Medico UOC Radioterapia – AOUIVR
NARDI MARIATERESA	Responsabile Unità Operativa Servizio di dietetica e nutrizione – Istituto Oncologico Veneto IRCCS
NARDIN MARGHERITA	Dirigente medico UOS Radiologia - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
PAROLIN VERONICA	Professore a contratto Scuola di Medicina e Chirurgia UNIVR – Dirigente Medico Divisione di Oncologia AOUIVR

PIAZZOLA ELENA	Dirigente medico Dipartimento di Anatomia Patologica AOUIVR
PINALI LUCIA	Medico Radiologo AOUIVR
RICCHETTI FRANCESCO	Dirigente Medico UO Radioterapia-Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar
SACCARDI CARLO	Professore Associato UOC Clinica Ginecologica e Ostetricia – UNIPD
SCARPA ALDO	Professore Ordinario di Anatomia Patologica UNIVR - Direttore Anatomia Patologica AOUIVR
SCHIAVON STEFANIA	Dirigente medico UOC Terapia del Dolore e Cure Palliative - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
SOLDA' MARIKA	Dirigente Medico UOC Ginecologia e Ostetricia Azienda AULSS 3 Serenissima – Venezia Mestre
TASCA GIULIA	Dirigente Medico UOC Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS
TOZZI ROBERTO	Professore Ordinario Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino UNIPD – Direttore Clinica Ginecologica Ostetrica AOPD
UCCELLA STEFANO	Professore Associato Dipartimento Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e materno-Infantili AOUIVR
ZORZI MANUEL	Direttore Servizio Epidemiologico Regionale - Azienda Zero

BOLV

## **IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:**

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM),
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO),
- Linee guida del National Comprehensive Cancer Network v. 4.2022 (NCCN),
- Linee Guida dell'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013,
- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2014,
- I<sup>a</sup> conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013,
- I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2016,
- Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013 decreto del 12 maggio 2015,
- SIOG Requisiti Essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche IIIed. Ginecologo Oncologo/Struttura. Pg 3-10. Editeam Ed 2014,
- Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016,
- Libro bianco sulla Riabilitazione Oncologica.
- PDTA della Rete Oncologica Veneta per pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanita' e Sociale N. 75 del 11/06/2018 (BUR n. 76S del 31/07/2018).
- Legge 15 marzo 2010, n. 38 "*Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*"
- DGR nr. 553 del 30 aprile 2018 "*Percorso integrato di cura a supporto dello sviluppo delle reti aziendali di cure palliative in età adulta*".

## **LETTERATURA DI RIFERIMENTO**

- Ameye L1, Timmerman D, Valentin L, et al; Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology; Ultrasound Obstet Gynecol. 40(5):582-91; 2012.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al; Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. BMJ. 15;349:g 5920; 2014.

- Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE et al. Bryant A. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 28, 2013.
- Bristow RE, Puri I, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 112; 265–274; 2009.
- Harter P, Gershenson D, Lhomme C et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors) *Int J Gynecol Cancer*; 24: S5YS8, 2014.
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumors. VOL. 6. Lyon: IARC Publication; 2014.
- Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ et al NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer, Version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Sep;20(9):972-980.
- Gadducci A, Aletti GD, Landoni F, Lazzari R, Mangili G, Olivas P, Pignata S, Salutati V, Sartori E, Scambia G, Zannoni GF, Sabbatini R, Lorusso D. Management of ovarian cancer: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *Tumori*. 2021 Apr;107(2):100-109.
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672-705.
- Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Rose SL, Whitcomb BP, Wolfman WL, Glanc P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):168-185. McGee J, Bookman M, Harter P, et al participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol*. 2017 Apr 1;28(4):702-710
- Moore K et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505
- Gonzalez-Martin A et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2391-402
- Ray-Coquard I et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-28
- Gershenson D.M.et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum *Journal of Clinical Oncology* (2017) 35:10 1103-1111
- Burger RA et al. Incorporation of Bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83
- Tewari KS et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:2317-28
- Pujade-Lauraine E et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284
- Mirza MR et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164

- Coleman RL et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961
- Aghajanian C et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505
- Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, Surgo A, Volpe S, Piperno G, Comi S, Pansini F, Fodor C, Orecchia R, Tomao F, Parma G, Colombo N, Jereczek-Fossa BA. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Toward a Drug Holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jul 1;101(3):650-660. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.058. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29893277.
- Macchia G, Lazzari R, Colombo N., et al. A Large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *The Oncologist* 2020;25:e311–e320
- Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.

BOZZA



## INDICE

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELL'OVAIO.....	9
MAPPE.....	17
NOTE.....	21

BOLLA

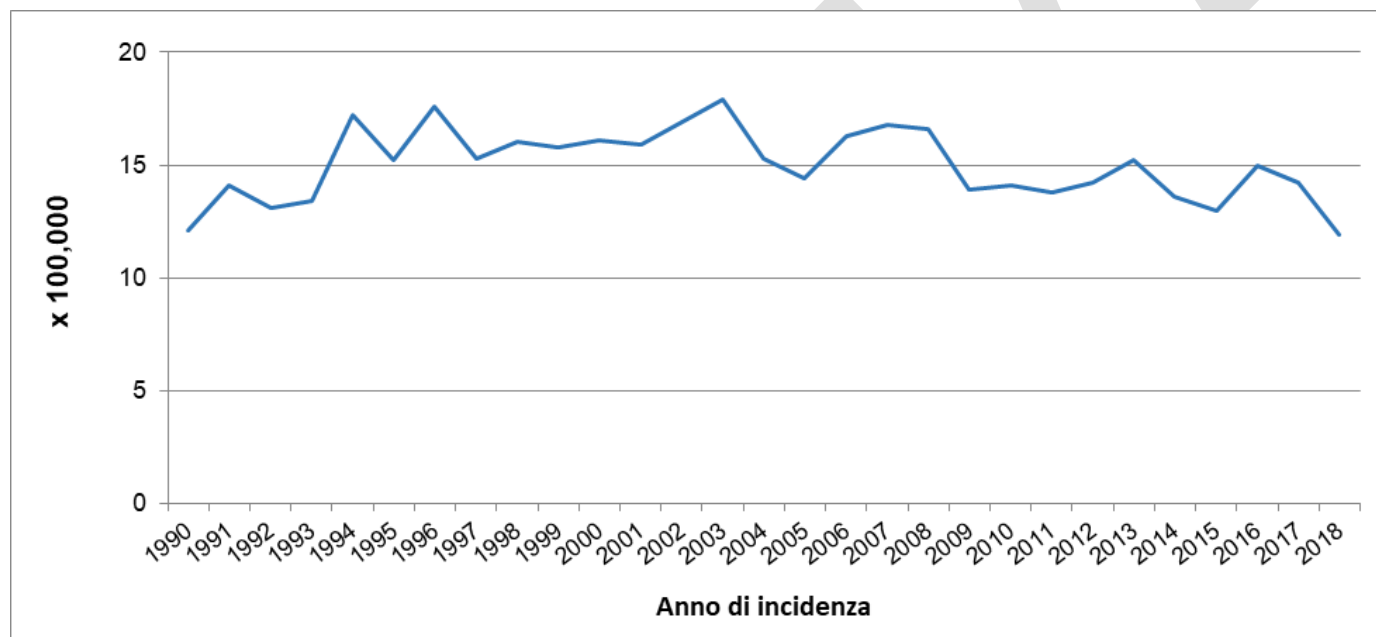
**EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELL'OVAIO: DATI DELLA REGIONE VENETO**

Nel periodo 2016-2018 il tumore dell'ovaio è risultato il 10° tumore più frequente nelle donne di tutte le classi di età, costituendo nel complesso il 2.6% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 16 casi ogni 100.000 donne all'anno.

Si stima che nel 2021 si siano verificati 391 nuovi casi di tumore dell'ovaio in tutta la Regione.

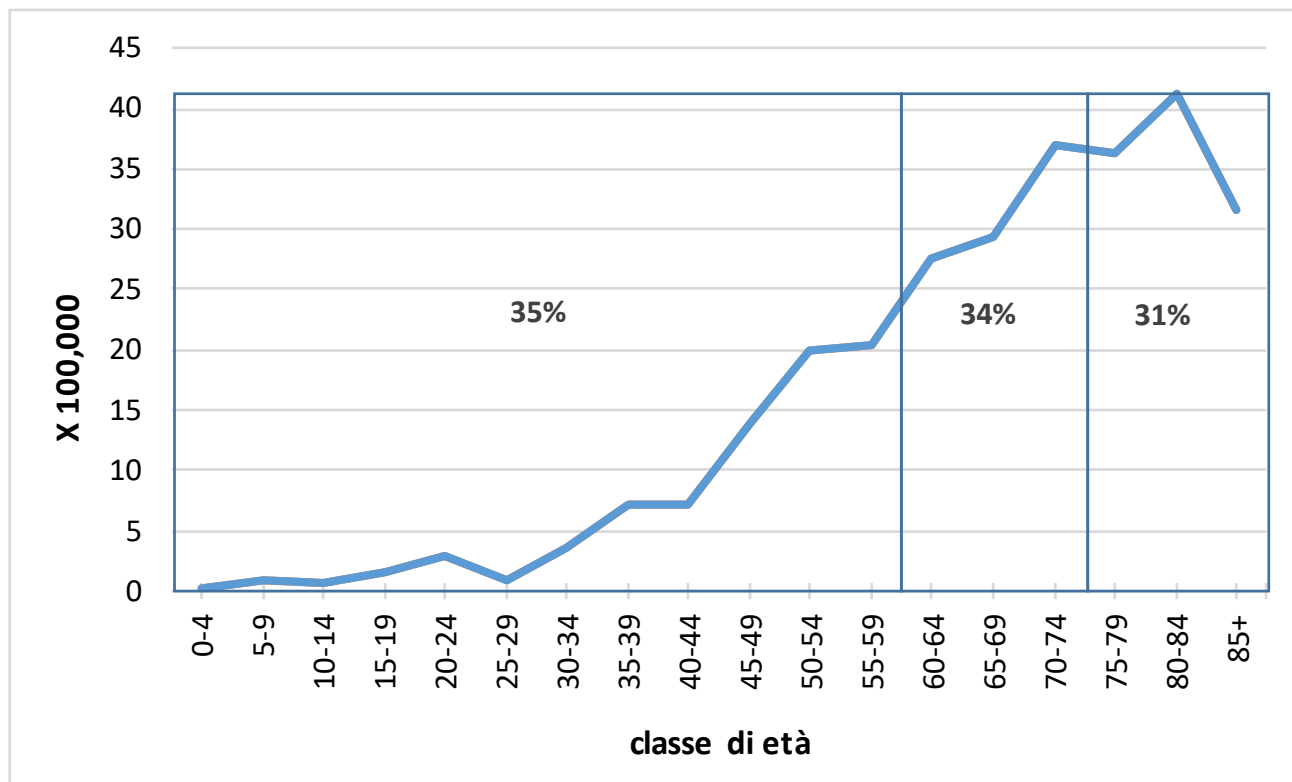
L'incidenza del tumore dell'ovaio è risultata in crescita fino al 1996, e in leggero calo negli anni successivi.

Figura 1. Andamento temporale dal 1990 al 2018 dei tassi di incidenza del tumore dell'ovaio in Veneto, standardizzati sulla popolazione europea 2013.



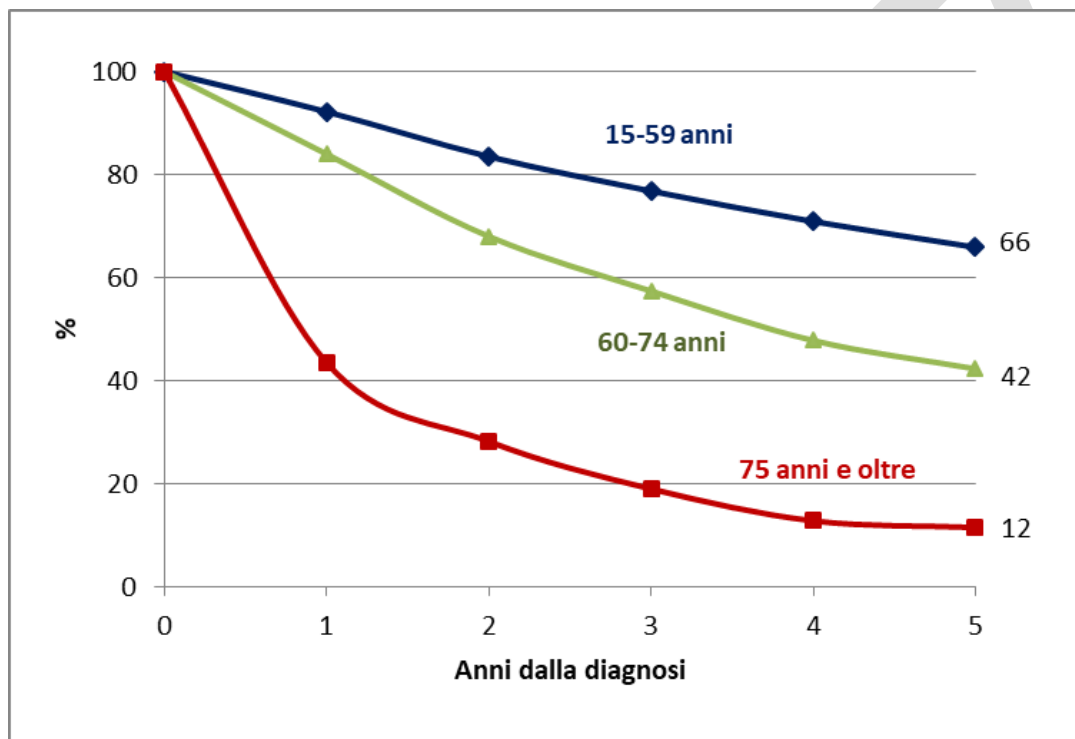
L'analisi dell'incidenza nelle diverse classi di età mostra un aumento progressivo dei tassi con l'aumentare dell'età. Oltre due terzi della casistica è costituito da donne sopra i 60 anni di età e il picco di incidenza viene raggiunto nelle donne 80-84enni, con un tasso pari a 41 casi x 100,000.

Figura 2. Tassi di incidenza del tumore dell'ovaio per età e percentuale della casistica per grandi classi di età. Periodo 2016-2018.



Considerando tutte le età, la sopravvivenza relativa di tumore dell'ovaio a 5 anni dalla diagnosi è pari al 41%, ma vi è una grande differenza di sopravvivenza tra le varie classi di età: le donne con meno di 60 anni hanno una sopravvivenza del 66%, mentre quelle ultrasettantacinquenni hanno una sopravvivenza solamente del 12%.

Figura 3. Sopravvivenza relativa (%) calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi, per età alla diagnosi. Donne che hanno avuto una diagnosi di tumore dell'ovaio nel periodo 2013-2015.

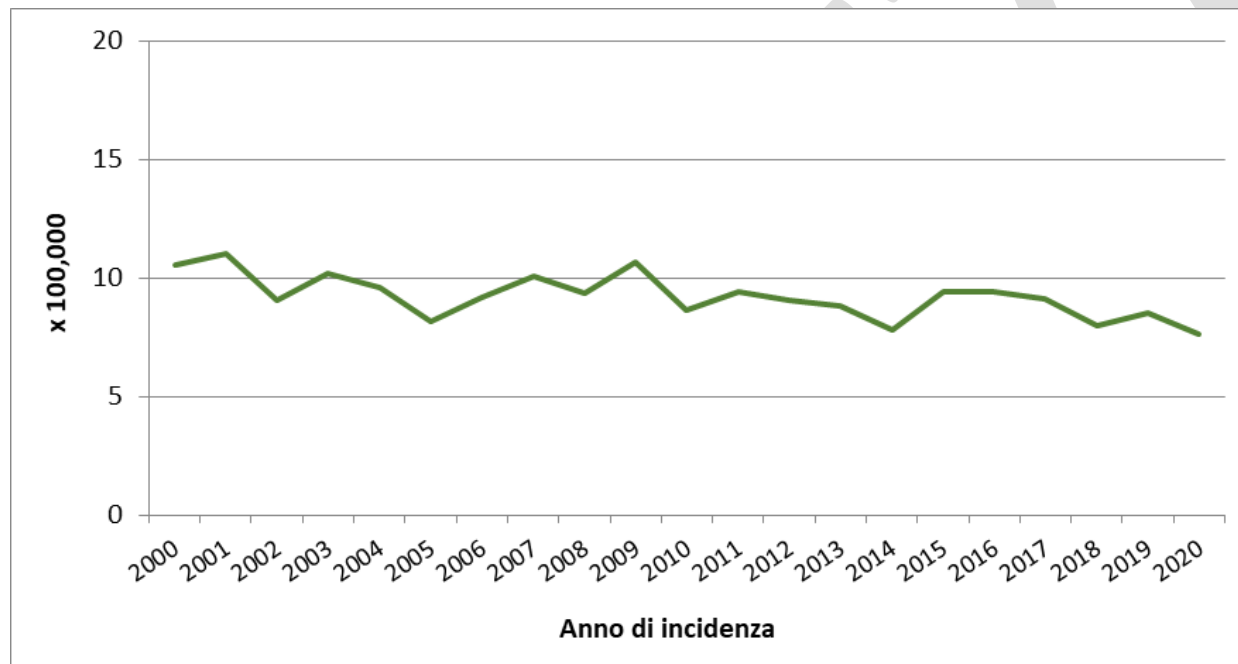


Come si rileva nella maggior parte dei tumori ad alta letalità, anche per il tumore dell'ovaio l'essere sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi aumenta notevolmente la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni. Nel caso del tumore dell'ovaio il valore passa da 41% a 53%.

Va sottolineato che confrontando i casi diagnosticati in periodi successivi, il miglioramento della sopravvivenza nell'arco di 20 anni è limitato a 3 punti percentuali: la sopravvivenza standardizzata è infatti passata dal 37% nei casi diagnosticati nel periodo 1990-1994 al 40% nei casi diagnosticati nel triennio 2013-2015.

Nel 2020 in tutta la Regione si sono verificati 243 decessi per tumore dell'ovaio, che rappresentano nelle donne quasi il 4% di tutti i decessi per cause neoplastiche. In Veneto si rileva una lieve diminuzione dei tassi di mortalità per questo tumore negli anni più recenti.

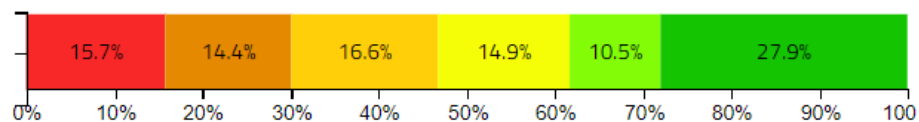
Figura 4. Andamento temporale dal 2000 al 2020 dei tassi di mortalità per tumore dell'ovaio standardizzati sulla popolazione veneta 2007.



In Veneto al 1.1.2018 si stimano 3.888 donne con pregressa diagnosi di tumore ovarico (circa il 2.4% dei prevalenti per tutti i tumori).

Figura 5. Percentuale di prevalenti per anni dalla diagnosi in Veneto

### Prevalenza ad intervalli



Anni dalla diagnosi	Prevalenti	% sul totale dei prevalenti
<span style="color: red;">■</span> <=2	6464	15.3%
<span style="color: orange;">■</span> 2-5	9026	21.3%
<span style="color: yellow;">■</span> 5-10	12714	30.1%
<span style="color: lightgreen;">■</span> 10-15	9387	22.2%
<span style="color: green;">■</span> 15-20	3740	8.8%
<span style="color: darkgreen;">■</span> >20	970	2.3%

La percentuale di casi che hanno una verifica microscopica è pari al 97% nelle donne con meno di 70 anni di età, ma scende al 78% nelle donne più anziane.

I carcinomi rappresentano il 93% dei tumori dell'ovaio verificati microscopicamente; tra questi il carcinoma sieroso è quello più frequente (da solo costituisce più di metà dell'intera casistica), seguito dal carcinoma endometriode, che rappresenta il 10% della casistica.

Nelle donne più giovani (sotto i 50 anni) il carcinoma endometriode costituisce il 14% della casistica e i tumori a cellule germinali l'11%; nelle donne ultrasessantenni la frequenza del carcinoma endometriode è del 5%.

Figura 6. Distribuzione per gruppo morfologico dei casi di tumore dell'ovaio con conferma microscopica. Periodo 2016-2018.

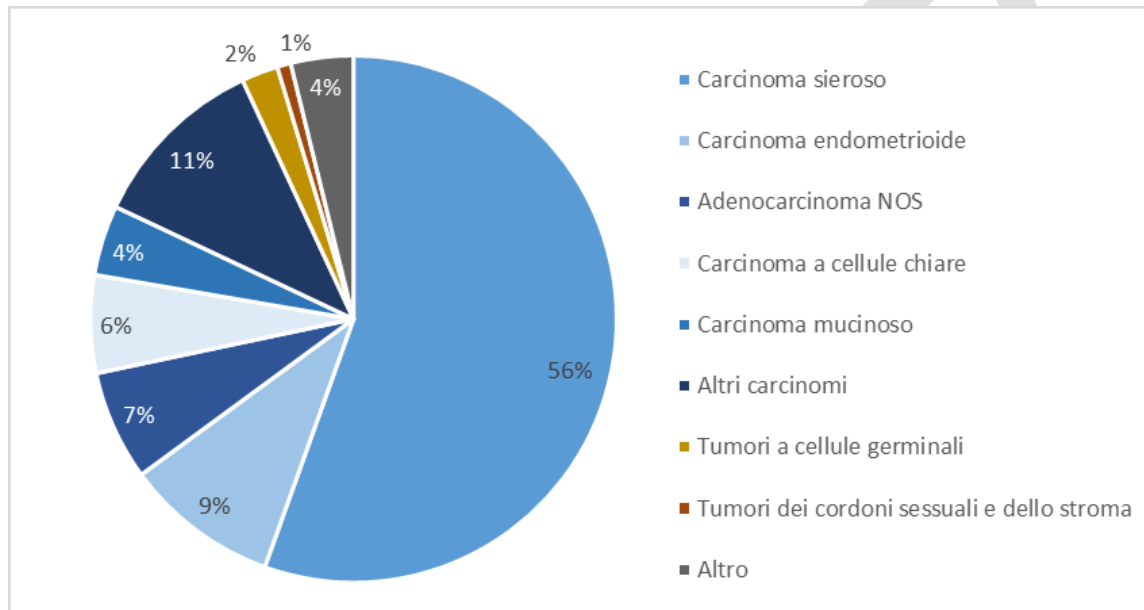




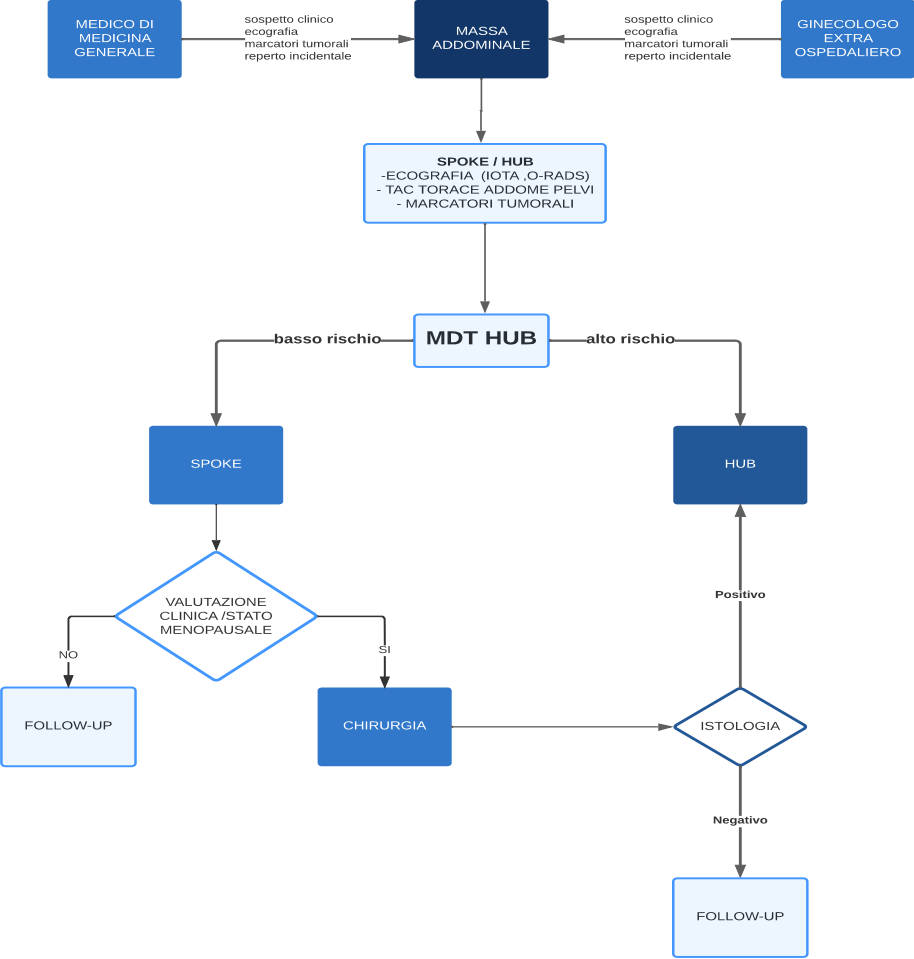
Tabella 1. Distribuzione per gruppo morfologico dei casi di tumore dell'ovaio con conferma microscopica, per grandi fasce di età. Periodo 2016-2018.

<b>GRUPPO MORFOLOGICO</b>	<b>0-49 ANNI</b>	<b>50-69 ANNI</b>	<b>70 ANNI E OLTRE</b>
Carcinoma sieroso	42%	60%	56%
Carcinoma endometriode	14%	12%	5%
Adenocarcinoma NOS	5%	6%	9%
Carcinoma a cellule chiare	10%	6%	4%
Carcinoma mucinoso	7%	4%	4%
Altri carcinomi	6%	8%	17%
Tumori a cellule germinali	11%	0%	0%
Tumori dei cordoni sessuali e dello stroma	2%	1%	0%
Altro	3%	3%	5%

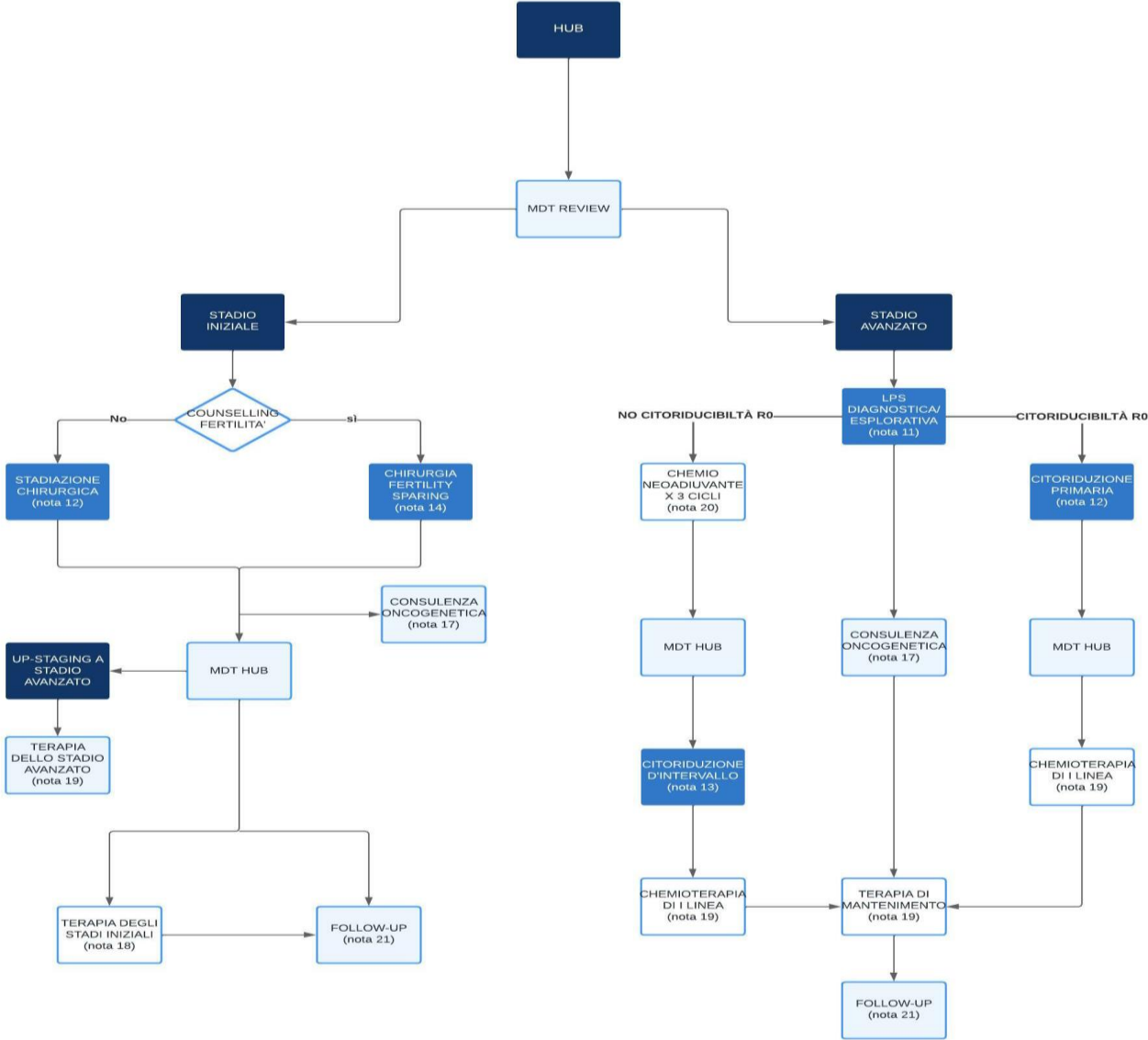
BOZZA

**MAPPE**

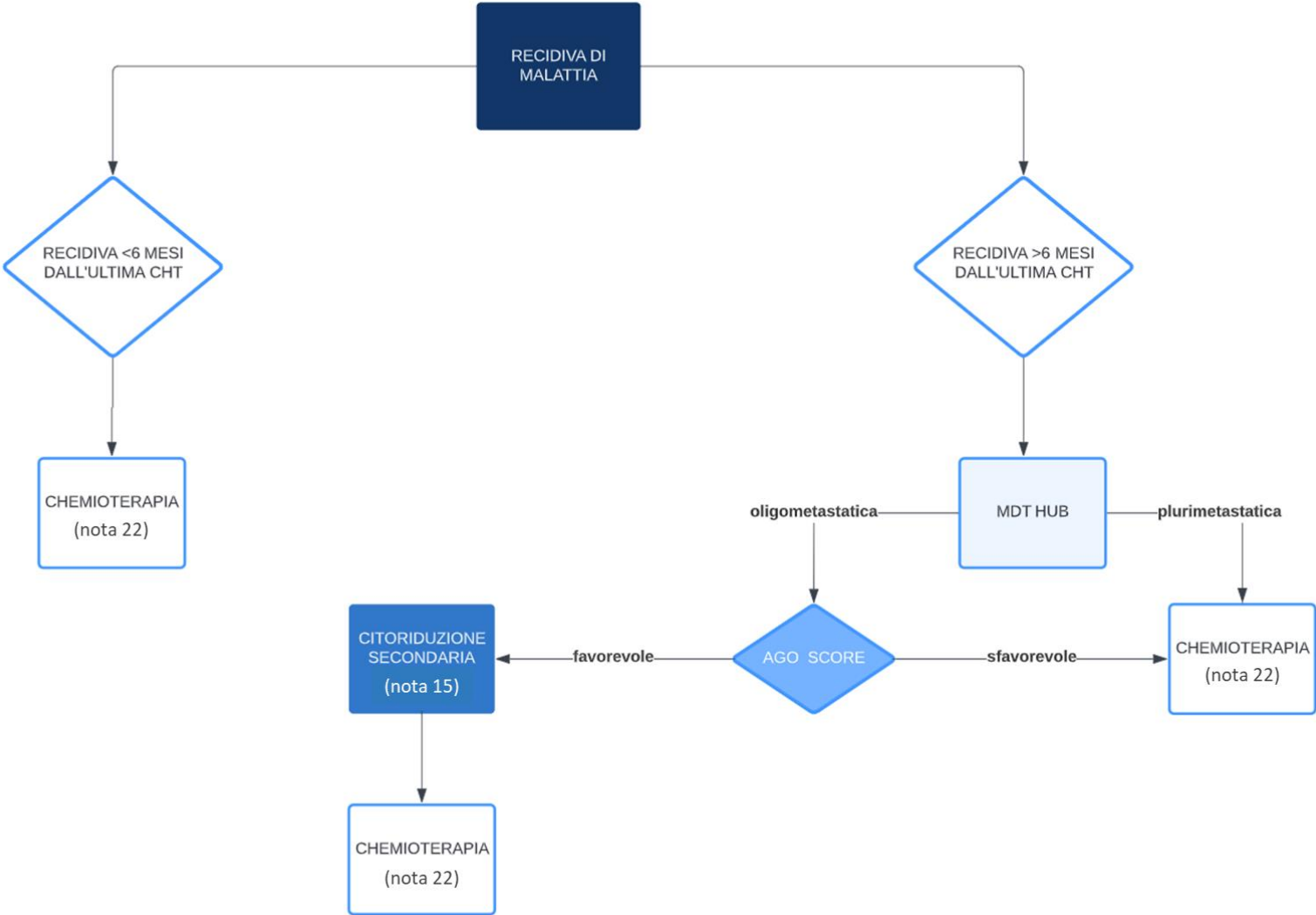
# FLOW CHART SPOKE



**FLOW CHART HUB**



**FLOW CHART RECIDIVA**



BOZZA

**NOTE**

## NOTA 1. SOSPETTO CLINICO DI NEOPLASIA

- A. Storia familiare,
- B. Ricerca dei fattori di rischio,
- C. Esame clinico generale.

Il carcinoma ovarico non ha sintomi specifici. Nella maggioranza delle pazienti, il sospetto clinico è guidato dai seguenti:

### Segni

- Massa pelvica palpabile/sospetta (palpazione pelvica/addominale),
- Ascite (Palpazione addominale),
- Distensione addominale,
- Ingrescente/importante dimagrimento\*,
- Ingrescente edema arti inferiori.

### Sintomi

- Meteorismo ingrescente\*,
- Nausea ingrescente con /senza episodi di vomito\*,
- Dolore addominale/pelvico\*,
- Difficoltà all'alimentazione e/o precoce senso di sazietà\*,
- Ingrescente frequenza o incontinenza urinaria\*,
- Ingrescente/importante astenia\*,
- Dispnea ingrescente.

Al momento non vi sono evidenze scientifiche che supportano l'utilità scientifica dello screening del carcinoma ovarico. Programmi di sorveglianza specifici sono indicati nei casi di mutazioni BRCA (vedi PDTA dei tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio della Rete Oncologica del Veneto).

*In assenza di sospetto clinico di neoplasia extraovarica/extragenitale non è raccomandata l'ecografia pelvica addominale ed i markers non sono raccomandati.*

## **NOTA 2. RISCONTRO ACCIDENTALE**

Metodica per immagini eseguita nella diagnostica di altra patologia, ecografia non ginecologica o ecografia office durante visita ginecologica.

## **NOTA 3. MASSA PELVICA/ADDOMINALE E/O ASCITE IN PAZIENTE SINTOMATICA/ASINTOMATICA**

Il carcinoma ovarico in fase iniziale è spesso asintomatico o presenta una sintomatologia aspecifica. Attualmente non esistono metodiche di screening validate per la diagnosi precoce di malattia.

L'utilizzo di strumenti quali l'ecografia transvaginale o il dosaggio del CA-125 in assenza di una chiara indicazione clinica non si sono mostrati in grado ridurre la mortalità per carcinoma ovarico e viceversa hanno causato una non trascurabile morbidità iatrogena per interventi chirurgici non necessari ed un ingiustificato ricorso a consulenze specialistiche.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) non raccomanda lo screening per il tumore ovarico in donne asintomatiche a basso rischio (sono ad alto rischio le donne con accertata mutazione BRCA1-2); suggerisce piuttosto di prestare attenzione a segni e sintomi di carcinoma ovarico meritevoli di approfondimento.

La valutazione clinico-strumentale della paziente con sospetto carcinoma ovarico è fondamentale per la distinzione tra paziente con sospetto stadio iniziale ed avanzato. Gli esami clinico-strumentali comprendono i marcatori di malattia, ecografia ginecologica, esami strumentali (TC torace/addome con MdC, RMN con MdC) che permettono di indirizzare la paziente all'ospedale SPOKE o all'HUB.

Tutte le pazienti vengono discusse al meeting multidisciplinare di ginecologia oncologica. La paziente a basso rischio oncologico verrà indirizzata allo SPOKE. La paziente ad alto rischio oncologico verrà indirizzata al centro HUB.



#### **NOTA 4. DEFINIZIONE CENTRO SPOKE E CENTRO HUB**

L'hub & spoke system nei servizi sanitari è un modello organizzativo caratterizzato dalla concentrazione dell'assistenza a elevata complessità in centri "HUB" supportati da una rete di servizi (centri "SPOKE"). A questi ultimi compete la selezione dei pazienti e il loro invio ai centri di riferimento quando una determinata soglia di gravità clinico-assistenziale viene raggiunta. Le professionalità, l'esperienza e le competenze richieste all'hub in Ginecologia Oncologica sono basati sui criteri del Royal College of Obstetricians and Gynecologist inglese e della Society of Gynecologic Oncologist americana. Tali indicazioni saranno adattate dal gruppo di lavoro alle esigenze geografiche e demografiche della Regione Veneto in base ai dati degli ultimi anni. Analoga elaborazione sarà fatta per gli spoke, parte integrante del network oncologico, per i quali saranno concordati dei requisiti necessari.

#### **NOTA 5. MARCATORI**

Dosaggio sierico di CA125 ed eventualmente di HE4. I seguenti altri marcatori possono essere indicati in base al sospetto clinico di neoplasia secondaria ovarica o di tumori non epiteliali ovarici: CEA, CA 19.9, Inibina B, beta gonadotropina corionica umana (bHCG), alfafetoproteina (AFP), lattico deidrogenasi (LDH).

## NOTA 6. VALUTAZIONE CLINICA GINECOLOGICA

### Ecografia

L'Ecografia è lo strumento più indicato per lo studio e la valutazione di una massa pelvica. L'ecografia transvaginale consente non solo di confermare il sospetto clinico della presenza di una formazione annessiale, ma anche di poter fare una valutazione del rischio che la massa sia benigna o maligna attraverso la valutazione di semplici caratteristiche ecografiche. Il primo passo per una adeguata valutazione della massa annessiale dovrebbe pertanto prevedere un'ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (International Ovarian Tumors Analysis). Di fronte ad una massa annessiale la letteratura propone score ecografici oppure misti per determinare la benignità/malignità della massa.

**6a) IOTA SIMPLE RULES:** Comprendono 5 caratteristiche ecografiche di malignità e 5 caratteristiche ecografiche di benignità. Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di malignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di benignità, la lesione è classificata come maligna ( $\geq 1$  M e nessuna B = maligna). Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di benignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di malignità, la lesione è classificata come benigna ( $\geq 1$  B e nessuna M = benigna). In tutti i casi intermedi la lesione è classificata come incerta ( $\geq 1$  M e  $\geq 1$  B = incerta; nessuna M e nessuna B = incerta).

**6b) IOTA ADNEX MODEL** è un modello matematico che permette di discriminare in fase preoperatoria i tumori ovarici maligni dalle formazioni ovariche benigne, e nell'ambito delle formazioni maligne stima la percentuale che siano tumori borderline, in stadio iniziale, avanzato e lesioni secondarie metastatiche <http://www.iotagroup.org/adnexmodel>.

**6c) O-RADS** (Ovarian Adnexal Reporting Lexicon For Ultrasound) si compone di un lessico standardizzato per definire e descrivere l'aspetto ecografico delle ovaie nel loro aspetto fisiologico e delle lesioni annessiali. Questo modello utilizza in buona parte ai termini e ai descrittori utilizzati dal gruppo IOTA e può essere utilizzato per descrivere le lesioni annessiali in modo univoco, così da permettere una più facile interpretazione dei referti ecografici e di conseguenza una gestione più appropriata della paziente.

Basandosi sull'opinione di esperti, il gruppo O-RADS ha definito sei categorie per la classificazione del rischio, che possono essere usate come triage per la gestione della paziente.

Se i suddetti strumenti diagnostici non fossero applicabili, la paziente deve essere inviata ad un Centro di riferimento in Ginecologia Oncologica per una valutazione ecografica di II livello.

## **NOTA 7. STADIAZIONE STRUMENTALE**

### **Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto torace/addome/pelvi.**

Questa metodica consente di valutare in maniera accurata la neoplasia e la sua estensione (pelvica, addominale e/o toracica). Consente al chirurgo di pianificare al meglio l'approccio chirurgico e di prevedere la necessità di un'estesa procedura demolitiva. In particolare la TC consente di valutare la citoriducibilità primaria, l'interessamento peritoneale diaframmatico, l'infiltrazione parenchimale di organi come fegato e milza, omental cake, ripetizioni di malattia a livello mesenteriale e la necessità di eventuali resezioni intestinali. La combinazione della TC con la **LAPAROSCOPIA ESPLORATIVA** consente di raggiungere un'accuratezza diagnostica superiore alle metodiche prese singolarmente.

## **NOTA 8. SPOKE**

La paziente a basso rischio (in base ai dati radiologici e biochimici raccolti) viene gestita presso il centro SPOKE.

Se in seguito a chirurgia presso il centro SPOKE, la diagnosi dovesse essere positiva per carcinoma invasivo, la paziente viene discussa al meeting multidisciplinare di ginecologia oncologica del centro HUB di riferimento per la valutazione del management appropriato.

## **NOTA 9. HUB DI GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

La paziente con sospetto diagnostico di carcinoma ovarico seguita presso il centro SPOKE viene indirizzata al centro HUB di riferimento per discussione multidisciplinare e successiva presa in carico. La discussione multidisciplinare nel centro HUB avviene in presenza dei seguenti specialisti: ginecologi oncologi, oncologi medici,, radiologi e medici nucleari, anatomopatologi. Sarà cura del centro SPOKE inviare la completa documentazione clinica, biochimica e radiologica della paziente per consentire un'adeguata discussione al meeting multidisciplinare. A tale fine saranno richiesti la compilazione di moduli MDT per la presentazione delle pazienti e l'invio dell'imaging . Tale materiale dovrà essere inviato la settimana prima del meeting multidisciplinare. Sarà cura del centro HUB facilitare l'invio di questo materiale fornendo i moduli MDT opportuni ed il link per l'invio dell'imaging. Il tutto, preferibilmente, tramite l'identificazione di un manager del MDT meeting. La presentazione della paziente al MDT meeting sarà fatta dal referente del centro SPOKE (in presenza oppure attraverso collegamento in videoconferenza).

Il gruppo multidisciplinare, con un case manager dedicato, deve essere diretto da un coordinatore con competenze specifiche in ambito di ginecologia oncologica. Il coordinatore deve, inoltre, documentare un'attività dedicata per almeno il 50% del proprio tempo.

Alla conclusione della discussione multidisciplinare, ogni paziente avrà un preciso programma terapeutico. Quest'ultimo sarà trascritto ed inviato come referto al centro SPOKE che sarà responsabile di informare la paziente e di riferirla al centro HUB.

A sua volta il centro HUB dovrà fornire un appuntamento alla paziente in un ambulatorio dedicato di Ginecologia Oncologica.

La centralizzazione di tutte le pazienti con carcinoma ovarico in centri HUB di Ginecologia Oncologica è l'obiettivo di questo PDTA.

Il centro HUB deve avere una struttura ed un'organizzazione adeguata alla gestione di queste pazienti. Ciò include sufficiente personale medico ed infermieristico, spazi operatori, ambulatori dedicati, processi di governance per la raccolta e l'analisi dei dati relativi agli outcome chirurgici e di sopravvivenza, attività di ricerca e partecipazione a trial clinici. Inoltre, è raccomandabile sia presente una collaborazione stretta tra i membri del MDT e la presenza di ginecologi oncologi di comprovata esperienza nel trattamento di queste pazienti. Uno dei criteri più comunemente utilizzati per definire la comprovata esperienza, in assenza di auspicabili sub-specializzazioni, è il trattamento annuale di minimo 25 pazienti con patologia ovarica avanzata (tramite chirurgia multiviscerale e residuo zero di malattia) e 10 pazienti con patologia ovarica iniziale (con stadiazione completa che includa linfadenectomia pelvica e para-aortica).

#### **NOTA 10. CHIRURGIA**

La paziente presso il centro HUB viene sottoposta ad intervento di laparoscopia esplorativa per la conferma istologica di malattia e la valutazione dell'estensione di malattia. L'informazione fornita dalla laparoscopia esplorativa sarà integrata con quella derivante dalle immagini radiologiche per decidere se la chirurgia citoreducente primaria possa esitare in residuo di malattia zero. Se così non fosse, la paziente verrà indirizzata a chemioterapia neoadiuvante.

**Il trattamento sia esso chirurgico o medico deve iniziare quanto prima ed entro 15 gg dall'esecuzione della laparoscopia.**

La chirurgia deve essere eseguita dal Ginecologo Oncologo. Ciò si associa all'aumento della percentuale di pazienti che esitano con residuo zero di malattia, alla riduzione della morbidità, al miglioramento degli outcomes sulla qualità di vita con significativa riduzione del numero delle complicanze intra e post operatorie e del minore ricorso al confezionamento di derivazioni intestinali.

#### **NOTA 11. APPROCCIO CHIRURGICO: LAPAROSCOPIA VS LAPAROTOMIA**

Ampi dati in letteratura hanno confermato la sicurezza di entrambi gli approcci chirurgici nel trattamento delle pazienti con tumori iniziali. La valutazione clinica della paziente, la diffusione di malattia e la necessità di asportare la massa integra (in caso di pazienti con presunti stadi iniziali), evitando la rottura intraoperatoria della formazione ed il conseguente up-staging, indirizzeranno il ginecologo oncologo nella scelta dell'approccio più appropriato.

La laparoscopia rimane la tecnica di scelta nella valutazione dell'estensione di malattia e sarebbe da preferire nella stadiazione chirurgica fertility sparing perché associata ad una minore incidenza di aderenze post-operatorie. La scelta della tecnica non deve mai in alcun modo compromettere la completezza della stadiazione chirurgica, come descritto nella nota 10.

La laparotomia mediante incisione addominale verticale mediana xifo-pubica rimane lo *standard of care* nelle pazienti con malattia avanzata in cui si prevede citoriduzione primaria o di intervallo..

La laparoscopia viene talora utilizzata per pazienti selezionate anche per la citoriduzione primaria o d'intervallo, ma questo approccio rimane sperimentale e può solo essere fatto in studi registrati con approvazione del comitato etico.

#### **NOTA 12. CITORIDUZIONE PRIMARIA**

L'obiettivo di una procedura di citoriduzione primaria deve essere la rimozione di ogni lesione visibile di tumore in sede pelvica, addominale, toracica intra e retroperitoneale. La malattia residua zero definisce la citoriduzione ottimale; tuttavia, dovrebbe essere compiuto il massimo sforzo per ridurre il residuo a malattia millimetrica poiché ciò offre benefici di sopravvivenza rispetto a pazienti con residui macroscopici.

Il Ginecologo Oncologo nell'atto operatorio deve specificare:

- Estensione della malattia iniziale prima del debulking.
- Quantità di malattia residua nelle stesse aree dopo il debulking.
- Resezione completa o incompleta di malattia; se incompleta, indicare la dimensione della lesione maggiore e il numero totale delle lesioni. Indicare se miliare o piccole lesioni.

## PROCEDURE CHIRURGICHE

### a) Cancro ovarico epiteliale invasivo macroscopicamente confinato all'ovaio (Stadio I)

- Aspirazione dell'ascite (se presente) o lavaggio peritoneale.
- Visualizzazione di tutte le superfici peritoneali. Qualsiasi superficie peritoneale o adesione sospetta per metastasi dovrebbe essere asportato selettivamente o sottoposto a biopsia.
- In assenza di aree sospette devono essere prelevate biopsie peritoneali casuali (peritoneo pelvico, peritoneo delle docce parietocoliche e peritoneo diaframmatico).
- Linfadenectomia para-aortica e para-cavale fino all'inserzione dei vasi gonadici.
- Linfadenectomia pelvica bilaterale.
- Isterectomia e annessiectomia bilaterale preservando integrità della massa annessiale se presente.
- Omentectomia infracolica.
- In presenza di lesioni macroscopiche visualizzate solo al momento della chirurgia la chirurgia diventa citoriduttiva.

### b) Cancro ovarico epiteliale invasivo avanzato (stadio >I)

- Obiettivo: residuo zero di malattia visibile.
- Aspirazione dell'ascite (se presente) deve essere eseguita per gli esami citologici peritoneali.
- Tutto l'omento coinvolto deve essere rimosso. Omentectomia gastro-colica, gastro-splenica e gastro-epatica.
- Rimozione di linfonodi sospetti e/o ingrossati identificati durante l'imaging preoperatorio o durante l'esplorazione chirurgica. Non è richiesta la resezione dei linfonodi clinicamente negativi.
- Procedure comuni: resezione intestinale (sigma-retto, colon, ileo) singola o multipla, appendicectomia, peritonectomia diaframma e/o resezione a tutto spessore con pleurectomia, peritonectomia viscerale e parietale, splenectomia, resezione della coda del pancreas, resezione epatica segmentaria, colecistectomia, rimozione linfonodi bulky in pelvi, addome superiore e e cardio-frenici.

### **NOTA 13. CHIRURGIA D'INTERVALLO**

La paziente inviata a chemioterapia neoadiuvante deve eseguire una TC di rivalutazione dopo 15 giorni dal termine del terzo ciclo di chemioterapia. Successivamente, l'imaging deve essere discusso al meeting multidisciplinare di ginecologia oncologica HUB comparando le nuove immagini con quelle pre-terapia per valutare la risposta.

La paziente con risposta alla terapia sarà candidata ad intervento di laparoscopia esplorativa e contestuale intervento di debulking, se confermata la risposta. L'obiettivo della chirurgia citoreducente d'intervallo rimane un residuo di malattia zero.

### **NOTA 14. FERTILITY SPARING**

La preservazione della fertilità può essere applicata nei casi in cui il tumore sia confinato all'ovaio, con le opportune valutazioni paziente-specifiche e tumore-specifico. Studi recenti sembrano documentare una non inferiorità in termini di sopravvivenza della chirurgia fertility-sparing rispetto alla chirurgia radicale.

Nel centro HUB la paziente deve trovare accesso al counselling sulla fertilità che la informerà relativamente alle opzioni disponibili .

La chirurgia di preservazione di fertilità può essere offerta nei seguenti casi, previa discussione MDT e con la paziente:

- carcinoma sieroso di alto grado stadio IA -IC1,
- carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA-IC,
- endometrioide IA-IC,
- tumori mucinosi in base allo stadio e al pattern espansivo/infiltrativo,
- cellule chiare IA;
- tumori borderline/low malignant potential
- tumori dello stroma e dei cordoni sessuali
- tumori a cellule germinali

Nello specifico, all'interno dello stadio I viene fatta distinzione tra coinvolgimento monolaterale (1A) e bilaterale (IB) ovarico. Lo stadio IA può essere candidato a stadiazione chirurgica con conservazione uterina, dell'ovaio/tuba controlaterale; nello stadio IB è prevista la stadiazione chirurgica associata alla conservazione solo dell'utero.

Con l'eccezione delle pazienti con tumore borderline, tutte le pazienti in cui si consideri il fertility sparing devono essere sottoposte a stadiazione chirurgica completa. Questo perché nel fertility sparing è incluso anche il concetto di chemotherapy sparing. Pertanto, è essenziale escludere malattia microscopica extra-ovarica che comporterebbe unup-staging della malattia con possibile indicazione alla chemioterapia.

Pazienti con carcinoma ovarico iniziale che desiderano mantenere la fertilità necessitano di una consulenza specifica sui rischi e benefici insiti in un trattamento conservativo. Alla paziente ed eventualmente al partner deve essere fornita una consulenza sui rischi potenziali del trattamento scelto che includa anche informazioni sulle tecniche di riproduzione medicalmente assistite disponibili nel centro HUB.

Dopo eventuale gravidanza, è da considerare la chirurgia di completamento.

#### **NOTA 15. CITORIDUZIONE SECONDARIA**

Una procedura di citoriduzione secondaria può essere presa in considerazione nelle pazienti con carcinoma ovarico che sviluppano una recidiva a più di 6 mesi dal completamento della chemioterapia iniziale, con buon performance status, AGO score favorevole e che presentino una o limitate localizzazioni di malattia suscettibili di resezione completa (paziente oligometastatica).

In aggiunta all'imaging pre-operatorio (TC +/- PET), la laparoscopia può essere utilizzata per determinare se è possibile ottenere una resezione completa. La citoriduzione secondaria può essere eseguita mediante laparotomia o laparoscopia. Vanno presi in considerazione l'utilizzo di metodi di punteggio convalidati per valutare l'idoneità alla citoriduzione secondaria (AGO score).



## **NOTA 16. ANATOMIA-PATOLOGICA**

### Pazienti non candidate a intervento chirurgico

E' fondamentale avere la diagnosi dell'istotipo prima di iniziare trattamento neoadiuvante (utilizzando materiale microbiotico/biopsia in laparoscopia con o senza criostato, vedi indicazioni generali all'esame estemporaneo).

### Criostato su massa ovarica

L'esame estemporaneo sulle masse ovariche mostra in generale le stesse limitazioni e gli stessi vantaggi che mostra in qualsiasi altro settore dell'anatomia patologica.

Le indicazioni all'esecuzione di esame estemporaneo sono in generale:

- assicurare che il materiale prelevato sia adeguato ai fini della diagnosi istologica definitiva,
- determinare la natura di un processo patologico,
- pianificare l'uso appropriato di metodiche ancillari,
- determinare la diffusione della malattia.

In tutti i sopracitati punti la "risposta" dell'esame estemporaneo indirizza l'iter chirurgico, qualora l'intervento non possa comunque essere modificato non è indicata l'esecuzione del criostato.

In ambito specifico (in contesto di adeguatezza della richiesta e con l'insieme dei dati clinico strumentali e laboratoristici) la risposta in sede intraoperatoria per esame estemporaneo di una massa ovarica dovrebbe essere:

- privo di atipie/benigno,
- almeno borderline/ Low Malignant Potential (LMP),
- carcinoma,
- sospetta metastasi/ tumore non epiteliale/istotipi meno comuni.

E' riconosciuta una minor sensibilità e specificità nelle neoplasie mucinose e di grandi dimensioni. Ove possibile utile intervento di un patologo dedicato.

### Esame istologico definitivo

Per una corretta diagnosi istopatologica tutto il pezzo operatorio deve essere inviato al patologo corredato di dati anamnestici, clinico-laboratoristici e strumentali pertinenti. Il clinico deve segnalare la sede di ogni singola exeresi e inviare i pezzi operatori in contenitori separati, i prelievi devono rappresentare una campionatura completa della neoplasia e delle metastasi (per il campionamento dei pezzi operatori si rimanda alle indicazioni fornite dal "College of American Pathology"); il pezzo operatorio deve essere conservato fino ad almeno due settimane dalla conclusione della diagnosi, il referto patologico deve specificare il diametro della neoplasia, la situazione della superficie celomatica, l'istotipo e il grading ove appropriato, della lesione primitiva e definirne l'estensione/ diffusione e le metastasi (secondo WHO 2020). Utilizzo immunoistochimica a discrezione del patologo per conferma e diagnosi differenziali di istotipo. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia è opportuno valutare il grado di risposta alla terapia secondo il chemotherapy regression score (CRS) (McCluggage Mod Pathol 2015;28(8):1101-22).

### **NOTA 17. CONSULENZA GENETICA**

Il test dei geni BRCA1 e BRCA2 è indicato per tutte le pazienti con carcinoma ovarico, non mucinoso e non borderline. In particolare, quando la richiesta del test è a scopo terapeutico, l'analisi dev'essere preferibilmente eseguita sul tessuto tumorale ovarico (vedi **PDTA** di riferimento della Rete Oncologica del Veneto).

### **NOTA 18. TRATTAMENTO DI I° LINEA NEGLI STADI INIZIALI (FIGO I-IIA)**

Sulla base di noti fattori prognostici, le pazienti possono essere suddivise in tre categorie di rischio con conseguenti indicazioni alla chemioterapia adiuvante:

- Stadio IA-B G1 (basso rischio, sopravvivenza stimata a 5 anni >90%): → solo osservazione.
- Stadio IA-B G2, Stadio IC G1 (rischio intermedio, sopravvivenza stimata a 5 anni 70-80%): → chemioterapia opzionale e oggetto di counselling con la paziente.
- Stadi IA-B G3, Stadio IC G2-G3, Stadi IIA, istologia a cellule chiare (alto rischio, sopravvivenza stimata a 5 anni circa 45%): → chemioterapia.

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 5-6 q21 per 6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq q21 per 3-6 cicli a seconda dello stadio e dell'istotipo. E' preferibile proporre il trattamento completo con 6 cicli nei tumori di alto grado o con capsula rotta.

#### **NOTA 19. CHEMIOTERAPIA DI I° LINEA STADI AVANZATI (FIGO IIB-IV)**

Lo standard terapeutico di I linea dopo chirurgia prevede l'utilizzo della chemioterapia con carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq q21 per 6 cicli. La schedula con carboplatino AUC 2 e paclitaxel 80 mg/mq g1, 8, 15 q 21 per 6 cicli può essere presa in considerazione in pazienti fragili e/o anziane.

In caso di reazioni allergiche o tossicità limitanti l'uso di paclitaxel, questo può essere sostituito con la doxorubicina liposomiale peghilata (PLD). L'aggiunta del bevacizumab alla dose di 15 mg/kg q21 in associazione alla chemioterapia standard, poi proseguito come terapia di mantenimento (22 cicli complessivi), ha attualmente l'indicazione nei tumori epiteliali in stadio III e IV. La scelta di questa strategia deve essere valutata alla luce profilo di tossicità e delle possibili terapie di mantenimento condizionate dallo stato di BRCA o HRD (Homologous Recombination Deficiency), e sarebbe da privilegiare nei casi di malattia ad alto carico, con sintomi e assenza di HRD. In considerazione dei molteplici quesiti tuttora aperti sul test HRD (tipologia di test, validazione, rimborsabilità, sostenibilità, ecc...), l'indicazione andrà aggiornata sulla base del riscontro operativo successivo alla messa a punto del test da parte dei laboratori.

Nel setting di prima linea, al completamento della chemioterapia, limitatamente al carcinoma ovarico epiteliale in stadio III e IV, è raccomandata una terapia di mantenimento secondo i seguenti criteri:

- nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA 1/2 (germinale o somatica) e con risposta parziale o completa di malattia alla chemioterapia a base di platino è raccomandato un trattamento di mantenimento con PARP (Poli ADP-ribosio Polimerasi) inibitori secondo le indicazioni di rimborsabilità di olaparib e niraparib;
- nelle pazienti di cui è noto il deficit del sistema di riparazione del DNA per ricombinazione omologa (HRD) e con risposta parziale o completa di malattia alla chemioterapia a base di platino, qualora avessero ricevuto anche bevacizumab per almeno 2 cicli durante la chemioterapia di I linea, è possibile associare al mantenimento con bevacizumab la terapia con olaparib per 2 anni;
- in assenza di mutazione dei geni BRCA 1/2 (germinale e somatica) indipendentemente dallo stato HRD e con risposta parziale o completa di malattia alla chemioterapia a base di platino, i pazienti possono avviare una terapia di mantenimento con niraparib;
- nelle pazienti affetta da carcinoma sieroso di basso grado, al termine della chemioterapia, può essere presa in considerazione una terapia di mantenimento con ormonoterapia soprattutto in caso di positività dei recettori ormonali.

Le opzioni di trattamento di mantenimento indicate in tabella 1 secondo gli attuali criteri di rimborsabilità AIFA e modalità operative indicate dai decreti Rete dei centri prescrittori di area oncologica decreto n.37/2017 e successive integrazioni.

	BRCA 1/2 mutato	BRCA wt/HRD positivo	BRCA wt/HRD neg. o HRD non noto
Ca. ovarico epiteliale di alto grado, stadio III, R0 alla chirurgia primaria	<u>Olaparib</u>	<u>Olaparip e Bevacizumab*</u>	<u>Bevacizumab*</u>
Ca. ovarico epiteliale di alto grado, stadio III con residuo alla chirurgia primaria	<u>Olaparib</u> <u>Niraparib</u>	<u>Olaparip e Bevacizumab*</u> <u>Niraparib</u>	<u>Niraparib</u> <u>Bevacizumab*</u>
Ca. ovarico epiteliale di alto grado, stadio IV	<u>Olaparib</u> <u>Niraparib</u>	<u>Olaparip e Bevacizumab*</u> <u>Niraparib</u>	<u>Niraparib</u> <u>Bevacizumab*</u>
Ca. ovarico epiteliale di alto grado sottoposto a chemioterapia neoadiuvante	<u>Olaparib</u> <u>Niraparib</u>	<u>Olaparip e Bevacizumab*</u> <u>Niraparib</u>	<u>Niraparib</u> <u>Bevacizumab*</u>

**Tabella 1**

\* Bevacizumab da iniziare in associazione alla chemioterapia di I linea

La chemioterapia intraperitoneale può essere presa in considerazione in istituzioni esperte nell'effettuare il trattamento, in pazienti molto ben selezionate sottoposte a citoreduzione chirurgica ottimale con le quali va discusso il potenziale danno derivante dalle complicanze del catetere e la tossicità del trattamento.

## **NOTA 20. CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE SEGUITA DA CHIRURGIA DI INTERVALLO (IDS)**

Trova indicazione in pazienti con controindicazioni cliniche alla chirurgia primaria, in quadri di diffusione di malattia extraddominale o stadi IVB e quando la malattia non è giudicata citoriducibile a residuo ottimale in prima istanza.

In questi casi si avvia il trattamento chemioterapico standard con carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq +/- bevacizumab 15 mg/kg q21 per 3 cicli a cui segue una rivalutazione clinica e radiologica della malattia. In caso di evidenza di risposta della malattia al trattamento neoadiuvante, la paziente verrà sottoposta ad IDS con l'obiettivo di citoriduzione completa. La scelta del trattamento deve essere fatta anche tenendo in considerazione le possibili opzioni di terapia di mantenimento disponibili in base allo stato BRCA/HRD, considerato comunque che in queste situazioni andrebbe privilegiato il trattamento in grado di offrire il maggior controllo di malattia per ricondurre a citoriduzione ottimale. Successivamente all'IDS la paziente completerà la prevista chemioterapia (6 cicli totali).

## **NOTA 21. FOLLOW-UP**

Il follow up delle neoplasie ovariche è ancora oggetto di discussione relativamente a tipologia e frequenza degli accertamenti clinico-strumentali in quanto non ci sono evidenze solide in letteratura per mancanza di studi randomizzati. Lo scenario attuale è ulteriormente cambiato in relazione all'applicazione delle strategie di mantenimento, che condizionano la ripetizione di esami biomorali per il monitoraggio degli effetti collaterali, nonché la ripetizione di esami strumentali anche fino al terzo anno dal completamento della chemioterapia di I linea.

La pianificazione del follow up deve tenere in considerazione fattori legati alla diagnosi iniziali, quali lo stadio e l'istologia, ma anche la possibilità di trattamenti efficaci da proporre in caso di recidiva/progressione.

Considerato le indicazioni derivanti dalle principali linee guida, si raccomanda di eseguire nelle pazienti non candidate a terapia di mantenimento:

- Controllo clinico con esami ematochimici comprensivi dei markers\* e visita ginecologica secondo le tempistiche appropriate in base ai fattori prima citati.

\*L'aumento del CA 125 durante il follow-up in assenza di malattia evidente non è una condizione sufficiente a riprendere un trattamento chemioterapico. Le pazienti con sola recidiva biochimica non sono ad oggi candidate ad alcun trattamento.

L'ecografia transvaginale è sempre indicata nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa della fertilità. Non esistono attualmente raccomandazioni circa le appropriate tempistiche di esecuzione di esami di secondo livello quali CT, MRI, PET-CT, che sono raccomandati secondo giudizio clinico (incremento del CA125 e/o sintomi sospetti).

E' auspicabile che le pazienti in follow up possano essere valutate in un ambito di visita multidisciplinare dove sono presenti entrambe le figure dell'oncologo e del ginecologo.

#### **NOTA 22. CHEMIOTERAPIA NELLE LINEE SUCCESSIVE ALLA I**

Nonostante il miglior approccio terapeutico in upfront, il tasso di recidive del carcinoma ovarico nei tre anni successivi al termine della chemioterapia di I linea resta significativo. Se storicamente nel definire la recidiva di malattia ovarica ci si basava solo sull'intervallo libero da terapia con platino (Platinum-Free Interval, PFI), oggi, pur rimanendo questo un parametro importante, altri fattori concorrono alla definizione del tipo di trattamento da proporre alla paziente (terapie ricevute precedentemente, presenza di mutazione BRCA, tossicità residue, comorbidità, idoneità o meno a ricevere ancora platino,...).

Queste pazienti si possono suddividere in 2 gruppi:

- Pazienti non ri-eleggibili a trattamenti a base di platino (ipersensibilità al farmaco, controindicazioni a platino-derivati, PFI < 6 mesi): in questo setting la chemioterapia convenzionale ha un'efficacia limitata, pertanto andrebbe sempre presa in considerazione l'inclusione in trials clinici. Secondo la tradizionale definizione di platino resistenza, la polichemioterapia non si è dimostrata superiore alla monochemioterapia, pertanto le opzioni disponibili includono PLD, paclitaxel, gemcitabina, etoposide, vinorelbina e ciclofosfamide orale.
- Pazienti ri-eleggibili a trattamenti a base di platino: potranno optare per regimi a base di platino associato al paclitaxel o alla gemcitabina oppure alla PLD. La doppietta con carboplatino e PLD si è dimostrata superiore in termini di efficacia alla combinazione di carboplatino e paclitaxel, con profili di tossicità differenti. In pazienti *unfit* è possibile considerare la monoterapia a base di platino.

Nelle pazienti potenzialmente ricandidabili al platino per PFI >6 mesi, ma per cui non si ritiene che tale terapia possa essere in quel momento indicata, è possibile utilizzare la chemioterapia di combinazione con PLD e trabectedina.

Le pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico di alto grado, con conferma di remissione parziale o completa dopo almeno 4 cicli di terapia a base di platino, sono candidate a terapia orale di mantenimento con inibitori di PARP inibitore fino a progressione se tale trattamento non è stato eseguito precedentemente. In particolare, secondo gli attuali regimi di rimborsabilità, olaparib trova indicazione nelle pazienti con mutazione BRCA1/2 e istologia sierosa, niraparib indipendentemente dallo stato BRCA limitatamente all'istotipo sieroso, e rucaparib indipendentemente dallo stato BRCA limitatamente agli istotipi sieroso e endometrioidi.

Alla recidiva di malattia, è possibile associare il trattamento con bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/gemcitabina o carboplatino/paclitaxel, se precedentemente non eseguito. La chemioterapia viene generalmente proseguita 6 cicli mentre il bevacizumab viene proseguito come mantenimento fino a progressione. Questo va considerato soprattutto in pazienti che hanno già ricevuto il PARP inibitore in precedenza o che presentano controindicazioni a questo, o che presentano malattia sintomatica/alto carico di malattia/ versamento pleurico o ascitico.

### **NOTA 23. CURE PALLIATIVE SIMULTANEE**

Le Cure Palliative (CP) rappresentano l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti alla persona malata e al suo nucleo familiare per migliorare la qualità di vita permettendogli di affrontare la malattia durante tutto il suo decorso nel miglior modo possibile.

Le CP possono attuarsi lungo tutto il decorso di malattie non guaribili (tumori localmente avanzati o metastatici), *integrandosi* con le cure attive, nelle così definite **Cure Palliative simultanee**, e *divengono* **Cure Palliative esclusive** quando la terapia oncologica risulta inefficace, inappropriata o rifiutata dal paziente.

L'obiettivo è garantire la miglior qualità di vita possibile, nel rispetto dei desideri del malato e della sua famiglia.

Evidenze di letteratura sostengono l'approccio palliativo precoce per i benefici su diversi parametri quali qualità di vita, ansia, depressione, dolore, in alcune condizioni con aumento della sopravvivenza.

#### **Cure Palliative simultanee (CPS)**

La modalità organizzativa delle cure simultanee prevede e consente l'integrazione delle cure oncologiche con le CP.

Presuppone, ove possibile, l'attivazione di un ambulatorio dedicato multidisciplinare in cui

specialisti in diverse discipline - oncologo, palliativista, psicologo, radioterapista, nutrizionista e/o dietista, infermieri ed altri in relazione ai bisogni - collaborano nella definizione di un planning assistenziale *patient centered* elaborando un Piano Assistenziale Individualizzato, PAI.

Come da normativa regionale (DGR 553/2018), i criteri per l'avvio alle CPS sono:

- malattia avanzata non terminale;
- trattamenti antitumorali in atto;
- indice di Karnofsky  $\geq 50$ ;

- presenza di sintomi complessi correlati alla malattia o alle complicanze delle terapie;
- necessità di nutrizione artificiale;
- distress psicologico.

Questo approccio è finalizzato ad ottimizzare la qualità di vita del paziente anticipandone i bisogni soprattutto nella fase avanzata e metastatica.

### **Cure Palliative esclusive**

Si possono definire criteri generali per attivare un programma di cure palliative esclusive:

- esaurimento/assenza o mancata efficacia di trattamenti oncologici per la cura della neoplasia. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente;
- rifiuto del paziente a proseguire i trattamenti;
- presenza di limitazioni dell'autonomia del paziente e/o un frequente bisogno di cure mediche con indice di karnofsky < 50;
- sopravvivenza < a 3 mesi.

Personale dedicato identificato nell' **UCP** ha la responsabilità di presa in carico dell'ammalato e si interfaccia con altre figure ( MMG, altri specialisti o figure professionali) e segue l'evoluzione dei sintomi/bisogni.

Nel rispetto dei valori del malato e dei familiari, della complessità sintomatologica (instabilità clinica e/o presenza di sintomi difficili) definisce il setting assistenziale più appropriato, domiciliare o Hospice.

Anche le cure palliative domiciliari richiedono la valutazione multidimensionale per la presa in carico e la definizione del **PAI**. Le cure domiciliari palliative sono integrate da interventi sociali in relazione agli esiti della valutazione multidimensionale.



## NOTA 24. RIABILITAZIONE

La riabilitazione comincia informando le pazienti sulle possibili strategie di recupero funzionale, anche tramite brochure; è finalizzata, inoltre, ad accompagnare la paziente nell'ambito del percorso di cura.

L'intervento riabilitativo deve essere attivato in particolare nei casi di linfadenectomia, ed ogni qualvolta il medico specialista dell'equipe chirurgica-oncologica-radioterapica o il medico di Medicina generale lo ritenga necessario.

Il trattamento riabilitativo nel post operatorio in pazienti affette da carcinoma ovarico, è focalizzato su questi aspetti: *gestione dell'eventuale incontinenza (possono manifestarsi temporaneamente disturbi gastrointestinali o difficoltà nella minzione)*; gestione del linfedema quale possibile complicanza del trattamento chirurgico (dopo un'operazione per cancro dell'ovaio i linfedemi si possono sviluppare in genere nel basso ventre, nell'inguine e agli arti inferiori); gestione della fatigue; trattamento di supporto in caso di metastasi ossee (dolore, crolli vertebrali).

Nello specifico, la gestione del linfedema (condizione cronica irreversibile, che richiede un monitoraggio nel tempo e dei trattamenti ripetuti) può prevedere, a seconda della gravità del quadro clinico, una fase iniziale di drenaggio linfatico manuale, bendaggio multistrato e multimateriale del linfedema, cura della cute, esercizi appropriati da ripetere anche al domicilio; una seconda fase che comprende la prescrizione di indumenti di elasto-compressione su misura.

Nella gestione della fatigue correlata al cancro, i fattori determinanti comprendono: anemia, fattori nutrizionali, fattori psicologici, fattori cognitivi, disturbi del sonno, inattività, farmaci; nell'ambito degli interventi non farmacologici, gli interventi possibili sono un programma di esercizi di rieducazione posturale globale abbinato ad un training respiratorio, con apprendimento di norme igienico-comportamentali finalizzate al recupero delle autonomie residue nelle comuni attività della vita quotidiana. In caso di metastasi ossee, che possono provocare dolore, fratture spontanee, crolli vertebrali, il ruolo della riabilitazione risulta centrale per istruire il paziente circa le norme igienico-comportamentali da apprendere, abbinando un programma di esercizi ed eventualmente la prescrizione di busti o ortesi.

### **Terapia di supporto nutrizionale**

In caso di subocclusione intestinale da carcinosi peritoneale viene raccomandata l'astensione dall'assunzione di fibra alimentare per os. In caso di calo ponderale ed inadeguati apporti per via orale, è indicata integrazione con supplementi nutrizionali orali finalizzata al raggiungimento dei fabbisogni calorico-proteici, possibilmente dopo valutazione specialistica. Qualora questi non fossero efficaci, è indicato supporto integrativo per via parenterale, previa valutazione medica specialistica, da effettuarsi tramite accesso venoso centrale, con dispositivo a medio-lungo termine (es port a cath o PICC).

Nelle pazienti con occlusione intestinale da carcinosi peritoneale e prognosi superiore ai 2-3 mesi, è indicata la nutrizione parenterale totale, da infondere tramite accesso venoso centrale con dispositivo a medio-lungo termine (es port a cath o PICC) nell'arco delle 24 ore. In base all'evoluzione clinica, ovvero alla risposta alla chemioterapia e quindi all'eventuale ripresa della funzione intestinale, la nutrizione parenterale viene quindi gradualmente ridotta, rimanendo una integrazione all'alimentazione per os, fino alla totale sospensione quando il quadro di occlusione intestinale si risolve.

Nelle pazienti con malattia avanzata e con prognosi inferiore a 2-3 mesi l'indicazione alla nutrizione parenterale totale va attentamente ponderata, in quanto i rischi connessi potrebbero essere superiori ai benefici.

In caso di linfoedema arti inferiori è indicato il tempestivo invio a valutazione fisiatrica nel centro di riferimento.

### **Nota 25. RADIOTERAPIA**

La radioterapia viene raramente usata nei tumori ovarici e può trovare indicazione nella palliazione di sintomi come ad esempio dolore, sanguinamento, disostruzione di vie respiratorie o dell'esofago per impegno mediastinico, in questi casi in genere il trattamento viene eseguito somministrando 1 (8Gy), 5 (4Gy/fr, dose totale 20 Gy) o 10 frazioni (3Gy/fr, dose totale 30 Gy) di radioterapia.

Un altro possibile campo di applicazione è quello della radioterapia stereotassica in caso di malattia oligometastatica. Questa tecnica si è dimostrata efficace, non invasiva e con basso profilo di tossicità, in genere vengono somministrate da 1 a 6 frazioni.