

PDTA CANCRO OVARICO

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Terminologia e acronimi	2
4	Criteri di ingresso	3
5	Fasi del PDTA.....	3
6	Cure palliative	11
6.1.	Integrazione tra Oncologia e Cure Palliative	11
7	Monitoraggio e revisione del PDTA.....	12
8	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	12
9	Documenti di riferimento	12
10	Specifiche attuale revisione	13

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati. L'aggressività e la diagnosi spesso tardiva di questi tumori condizionano la prognosi con una sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumore epiteliale maligno dell'ovaio pari a circa il 50%. Date queste premesse è fondamentale che la presa in carico del paziente affetto da tumore epiteliale dell'ovaio sia multidisciplinare e costituito da un team di esperti con specifiche competenze nell'ambito della patologia ovarica a tutto spettro.

Questo documento nasce con lo scopo di organizzare le procedure diagnostico-terapeutiche e riabilitative e di promuovere il miglioramento continuo della qualità dei percorsi in ambito senologico nel Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, IRCCS (CRO), dalla fase diagnostica fino al percorso di riabilitazione e follow-up.

Questo lavoro rappresenta una sintesi condivisa dai vari professionisti coinvolti nel trattamento della patologia mammaria presso il nostro Istituto, partendo da analoghi documenti di riferimento ed integrandoli con linee guida e protocolli diagnostici pubblicati in letteratura per aggiornarli e adattarli alla realtà del CRO di Aviano, IRCCS. Le Linee Guida che hanno rappresentato i principali riferimenti per l'elaborazione del presente documento sono state identificate sulla base delle seguenti dimensioni: obiettivi dichiarati e ambiti di applicazione, rigore metodologico, chiarezza espositiva, applicabilità, indipendenza editoriale.

Inoltre, sulla scia della istituzione della Breast-Unit, intesa come strumento strategico finalizzato all'approccio multidisciplinare, questo documento rappresenta un modello a cui fare riferimento per tutte le pazienti con lesioni mammarie, a prescindere dalle modalità di accesso (screening, rischio eredo-familiare, spontaneo o clinico).

Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso senologico: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante, follow-up, gestione delle recidive loco-regionali e della malattia metastatica, riabilitazione, terapie palliative.

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida senologiche in ambito nazionale e internazionale.

Considerata la mission dell'Istituto verrà favorita la partecipazione di pazienti a studi clinici e alla ricerca traslazionale.

2 Scopo e campo di applicazione

La stesura del presente PDTA si prefigge l'obiettivo di garantire uniformità, adeguatezza e riproducibilità alla gestione clinica delle pazienti affette da neoplasie dell'endometrio. Il monitoraggio dei percorsi assistenziali attraverso appropriati indicatori, consentirà un costante monitoraggio delle performance dell'istituto allo scopo di un continuo miglioramento e adeguamento della pratica clinica rispetto alle più recenti innovazioni scientifiche in ambito medico oncologico e assistenziale.

Il presente documento è stato redatto in coerenza alle linee guida nazionali dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), delle linee guida europee dell'European Society of Medical Oncology/Gynecologic Oncology (ESMO ed ESGO) e di PDTA redatti in altre regioni Italiane.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico aziendale
CT	Chemioterapia
RT	Radioterapia
NED	Non evidenza clinico-radiologica di malattia oncologica
LG	Linee Guida
NGS	Next Generation Sequencing

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

CPS	Cure Palliative e Simultanee
-----	------------------------------

4 Criteri di ingresso

Sebbene sia raccomandabile che tutte i casi di nuova diagnosi di carcinoma ovarico vengano presentati per la discussione multidisciplinare, le contingenze di tempo impongono una selezione di casi che richiedono necessariamente la valutazione multidisciplinare.

Per garantire la discussione multidisciplinare dei casi più meritevoli, viene ritenuto necessario inviare alla discussione multidisciplinare:

- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma ovarico in stadio III e IV
- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma ovarico
- Tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma ovarico in cui la chirurgia curativa non sia praticabile
- Tutti i casi di recente evidenza di recidiva locoregionale o sistemica di carcinoma ovarico

5 Fasi del PDTA

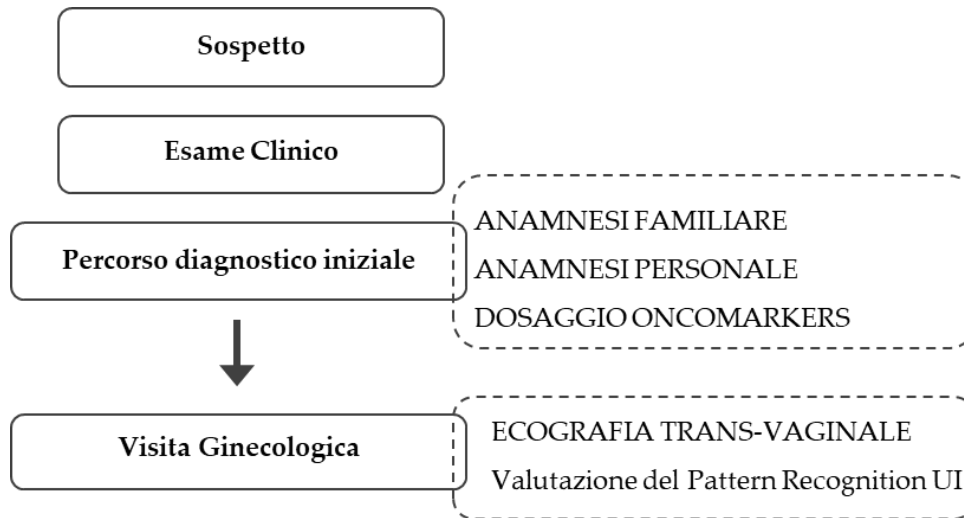
Il presente PDTA si compone di 5 possibili punti di ingresso:

- FASE 1: Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetta neoplasia ovarica
- FASE 2: Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia ovarica accertata
- FASE 3: Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- FASE 4: Oncogenetica e controlli a distanza
- FASE 5: Follow-up

Vista la natura del CRO come centro di riferimento per i pazienti affetti da patologia oncologica, tutti questi punti di ingresso possono essere momenti in cui i professionisti vengono a contatto con pazienti affetti da patologia oncologica dell'ovaio.

FASE1. Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetta neoplasia ovarica

Ogni neoplasia ovarica deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo in accordo con la seguente flow-chart. La presenza di una tumefazione pelvica a partenza annessiale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia ovarica. Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:



Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie ovariche in giovane età (<45 anni), neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (mammella, ovaio); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni BRCA1/2 (sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio; sindrome sito-specifica dell'ovaio) o dei geni MMR (sindrome ereditaria del colon a carattere non poliposico o sindrome di Lynch2). Consulenza genetica e test in tutte le neoplasie ovariche non a basso potenziale di malignità (borderline) o mucinose e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Sintomi addominali, dolore, alterazione dell'alvo, gonfiore.

Dosaggio marcatori oncologici

Nel caso di tumefazione ovarica sospetta per neoplasia è utile eseguire il dosaggio del Ca 125, oppure dosaggio Ca 125 e HE4 (algoritmo ROMA). Nelle pazienti giovani è opportuno effettuare anche il dosaggio dei marcatori quali B-HCG ed AFP indicativi di tumori germinali. Quando vi è interessamento sospetto di organi vicini (apparato digerente, sospetto Krukenberg) e per la valutazione di eventuali istotipi mucinosi è utile il dosaggio di altri oncomarcatori quali CEA, Ca 19.9.

Visita Ginecologica

Valutazione delle caratteristiche di mono o bilateralità, volume, superficie e mobilità della tumefazione annessiale.

Ecografia pelvica transvaginale

È considerata la metodica diagnostica di scelta per valutare il rischio di malignità di una tumefazione ovarica, grazie alla valutazione del Pattern Recognition e UI:

- Diametro della cisti
- Contenuto
- Presenza di formazioni endocistiche quali setti, papille, porzioni solide
- Profilo esterno della cisti
- Vascolarizzazione al color-power doppler
- Presenza di ascite

Si possono, quindi, differenziare

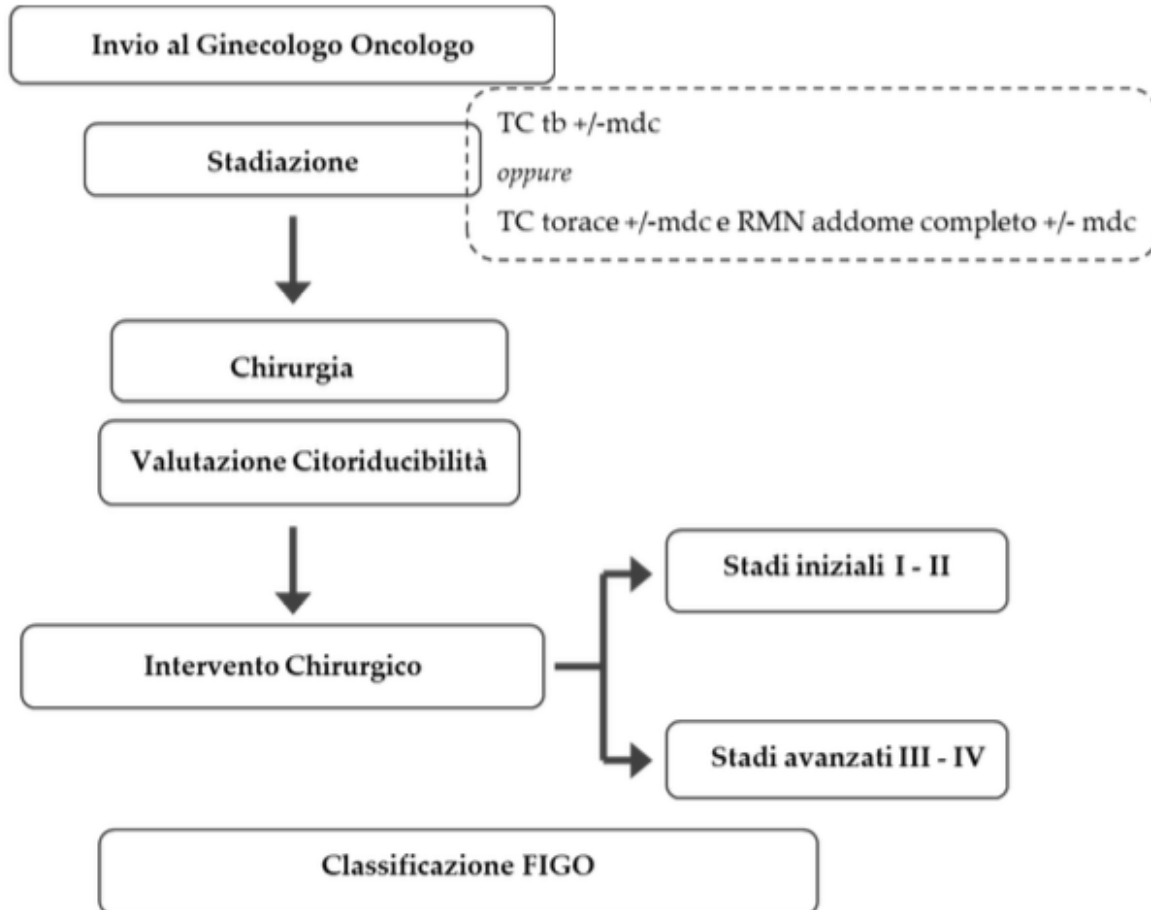
- Cisti uniloculare priva di setti e porzioni solide (rischio malignità 0-0,6%)
- Cisti multiloculare almeno un setto, ma senza porzioni solide misurabili (rischio malignità 1,7- 10%)
- Cisti uniloculari con all'interno area solida misurabile (rischio malignità 30-37%)
- Cisti multiloculari solide setti multipli con almeno una porzione solida o papille (rischio malignità 41-65%)
- Tumefazione solida componente solida maggiore dell'80% (rischio malignità 65%).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

FASE 2. Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia ovarica accertata

Ogni neoplasia ovarica deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo.



Stadiazione pre-operatoria

In fase preoperatoria l'iter diagnostico sarà completato da procedure ulteriori TC torace-addome-pelvi; oppure TC torace e RMN addome-pelvi al fine di ricercare eventuali secondarismi.

Tabella 1. Esami diagnostici di stadiazione per paziente con sospetta neoplasia ovarica.

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Ecografia trans-vaginale	Appropriata
Dosaggio marcatori tumorali	Appropriato
TAC Total-body ± mdc	Non appropriata
TAC Torace ± mdc e RMN addome completo ± mdc	Non appropriata
PET-TAC total-body con FDG	Non appropriata

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Tabella 2. Esami diagnostici di stadiazione per paziente neoplasia ovarica accertata.

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Total-body ± mdc	Appropriata
TAC Torace ± mdc e RMN addome completo ± mdc	Appropriate
PET-TAC total-body con FDG	Appropriata in casi selezionati

Tabella 3. Esami diagnostici per il follow-up di paziente con neoplasia ovarica accertata.

TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
TAC Total-body ± mdc	Appropriata
TAC Torace ± mdc e RMN addome completo ± mdc	Appropriate
Dosaggio marcatori tumorali	Appropriato
PET-TAC total-body con FDG	Appropriata in casi selezionati

Chirurgia

L'approccio chirurgico riveste un ruolo fondamentale:

- Ai fini diagnostici permette l'accertamento istopatologico della natura della massa
- Ai fini stadiativi permette una valutazione macroscopica e microscopica dell'estensione anatomica di malattia
- Ai fini terapeutici è importante in quanto una chirurgia ottimale con residuo tumorale RT zero è associata alla migliore prognosi

È raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica estemporanea per la diagnosi differenziale intraoperatoria (forme non invasive, non epiteliali, epiteliali di basso grado) per poter offrire il miglior approccio chirurgico.

Valutazione operabilità

Una valutazione favorevole delle condizioni generali e del rischio anestesilogico della paziente è pre-requisito fondamentale soprattutto per i casi con sospetta malattia avanzata. E' auspicabile, ove appropriato, effettuare valutazione per la preservazione della fertilità

Valutazione resecabilità (citoriducibilità chirurgica)

Dato che il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il fattore prognostico principale risulta fondamentale la valutazione della possibilità di citoriduzione primaria nei casi con evidente malattia extragonadica. La stadiazione clinico-strumentale è in grado di selezionare alcuni casi in cui una citoriduzione chirurgica ottimale non è fattibile (in particolare, malattia extra-addominale non asportabile, coinvolgimento massivo alto-addominale). Tuttavia, l'esplorazione chirurgica (mini-laparotomia o laparoscopia) è ritenuta indispensabile nella maggior parte dei casi ai fini della determinazione della citoriducibilità.

Intervento chirurgico

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Evidenziata una massa ovarica sospetta si procede al prelievo di liquido di lavaggio peritoneale (minimo 250cc) o del liquido libero eventualmente presente per esame citologico, alla rimozione della neoformazione cercando di evitarne la rottura/spillage, ed all'invio per esame istologico intraoperatorio.

Con diagnosi di neoplasia maligna si procede a:

Stadiazione chirurgica laparotomica

- Isterectomia ed annessiectomia bilaterale (con asportazione dell'annessio controlaterale)
- Omentectomia infracolica (in assenza di lesioni macroscopiche) o radicale (con lesioni sospette)
- Biopsie peritoneali multiple in assenza di lesioni peritoneali evidenti (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma dx, radice del mesentere)
- Appendicectomia (negli istotipi mucinosi)
- Biopsie dei linfonodi pelvici e aortici in casi selezionati.

Stadi iniziali I-II

Circa il 30% delle neoplasie ovariche maligne viene diagnosticata in uno stadio iniziale. La linfoadenectomia in pazienti stadio I-II non ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza globale e libera da malattia, ma una maggiore accuratezza nella stadiazione di queste pazienti, ed è pertanto consigliata. Nelle donne desiderose di prole è possibile un atteggiamento conservativo solo in Stadio IA, G1-2 non a cellule chiare, con conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale, con biopsie superficiali (non cuneiformi) dell'ovaio e biopsie endometriali isteroscopiche, al fine di escludere un carcinoma endometriale concomitante

Stadi avanzati III-IV

Circa il 70% dei carcinomi ovarici viene diagnosticato ad uno stadio di malattia avanzato. È raccomandata l'asportazione dei linfonodi macrometastatici (*bulky*). Negli altri casi la linfoadenectomia non va effettuata

La presenza di localizzazioni può richiedere al fine della citoriduzione completa, oltre alla isteroannessiectomia e omentectomia, peritonectomie, resezione del diaframma, resezioni intestinali, splenectomia, e ulteriori resezioni d'organo evidenti in laparotomia

In tutte le pazienti non candidabili a chirurgia ottimale (infiltrazione del meso, infiltrazione ilo epatico, metastasi parenchimali epatiche) per estensione di malattia, sottoposte a sola chirurgia diagnostica, una valida opzione terapeutica è costituita dalla chemioterapia neo-adiuvante seguita dopo 3 cicli dalla chirurgia d'intervallo (*IDS: Interval Debulking Surgery*) eseguita con le stesse modalità

Radioterapia

Nel trattamento del carcinoma ovarico la radioterapia ha un ruolo limitato. Può essere impiegata, con intento palliativo, per il controllo dei sintomi determinati dalla presenza di secondarismi ossei, cerebrali, linfonodali e/o viscerali. Può inoltre trovare indicazione nella malattia oligometastatica per il trattamento di secondarismi (principalmente linfonodali e cerebrali) e delle recidive pelviche, mediante l'utilizzo di tecniche altamente conformate (Radioterapia stereotassica) che permettono l'erogazione di dosi considerate allative.

TERAPIA MEDICA

Farmaci oncologici

I farmaci per i trattamenti oncologici vengono gestiti dal servizio di farmacia ospedaliera.

I farmaci ad infusione endovenosa sono allestiti centralmente nell'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) come galenici magistrali ed inviati al letto del paziente a cui sono destinati. La centralizzazione delle attività di diluizione, ripartizione e miscelazione dei farmaci antiblastici risponde a quanto previsto dalla normativa vigente, in

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

particolare la raccomandazione ministeriale n.14, le Norme di Buona Preparazione (NBP) della FU XII Ed. e le Good Manufacturing Practice al fine di garantire la qualità come supporto imprescindibile all'efficacia e alla sicurezza del medicinale.

La prescrizione medica viene fatta sulla base di schemi terapeutici condivisi dal team multidisciplinare e validati dal farmacista.

La terapia oncologica orale nonché la terapia di supporto, su prescrizione del medico oncologo, viene consegnata al paziente dal farmacista attraverso il servizio dedicato. Il farmacista provvede a fornire tutte le informazioni necessarie alla corretta assunzione ed effetti collaterali dei farmaci e alle modalità di approvvigionamento del farmaco sul territorio al fine di agevolare il percorso del paziente.

Il controllo dell'appropriatezza prescrittiva è garanzia di tempestività di erogazione e sicurezza del prodotto fornito.

Farmacovigilanza e counselling

Alla farmacia afferisce anche il servizio di Farmacovigilanza disponibile sia per i pazienti che per gli operatori sanitari. Il servizio si occupa del monitoraggio delle terapie allo scopo di incentivare la segnalazione degli eventi avversi legati ai trattamenti antitumorali. Il farmacista verifica, su richiesta del medico oncologo o del paziente, possibili interazioni tra farmaci o tra farmaci e altri prodotti, in particolare terapie complementari ed integratori. Le evidenze emerse, se clinicamente significative, vengono condivise con il medico di riferimento per un responso congiunto al paziente.

Tumori a basso potenziale di malignità (BPM) (*Borderline*)

I tumori BPM rappresentano dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali e, a differenza delle forme invasive, tendono a manifestarsi in uno stadio più precoce e ad un'età più giovane, con prognosi nettamente migliore. Non vi è indicazione a terapia medica negli stadi iniziali.

Tumori maligni Stadi FIGO I-II-IIIa

Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib con malattia ben differenziata (G1) sono generalmente ritenute a basso rischio di ricaduta; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib G2-G3 sono ritenute a maggiore rischio di ricaduta; in esse si evidenzia un tasso di recidiva del 25-40% e, di conseguenza, un trattamento chemioterapico adiuvante è raccomandato. Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo di Carboplatino

AUC 5 per 6 cicli o Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21giorni per 3-6 cicli, scelta da effettuarsi in considerazione delle caratteristiche biologiche della malattia. Per le pazienti in stadio Ic-IIIa lo standard terapeutico prevede l'utilizzo dello schema Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21giorni per 6 cicli.

Tumori maligni Stadi FIGO IIIb-IV

La decisione terapeutica per le pazienti con carcinoma ovarico nello stadio FIGO IIIb-IV deve essere orientata anche sulla base dello stato mutazionale BRCA1/2. Pertanto la ricerca della mutazione di BRCA a livello germinale e somatico va effettuata immediatamente dopo l'intervento chirurgico per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico non mucinoso non borderline. Lo standard terapeutico è rappresentato dalla scheda Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli.

Nelle pazienti con mutazione BRCA1/2, il trattamento di mantenimento prevede il trattamento con un inibitore di PARP Olaparib per 2 anni (24 mesi).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Per le pazienti in assenza di mutazione BRCA, è possibile praticare trattamento concomitante alla chemioterapia con bevacizumab da proseguire a mantenimento al termine della chemioterapia per un totale di 22 somministrazioni. Per questa classe di pazienti, che presentano eventuali controindicazioni al trattamento con bevacizumab è possibile effettuare terapia di mantenimento con inibitore di PARP Niraparib tramite *expanded access*.

In pazienti con gravi diatesi allergica, già pretrattate per altre neoplasie con Paclitaxel e con neurotossicità residua o allergiche allo stesso, si può utilizzare lo schema Carboplatino AUC5 + Doxorubicina Liposomiale Peghilata (DLP) 30 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli.

In pazienti fragili, si può utilizzare la schedula settimanale Carboplatino AUC2 + Paclitaxel 60 mg/mq giorno 1, 8, 15 q21 per 6 cicli.

FASE3. PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA OVARICA.

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativo in una minoranza delle pazienti.

Fino a pochissimo tempo fa (Consensus sul carcinoma ovarico, Tokyo 2015) l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica al momento della ripresa di malattia era l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI), pertanto le pazienti recidivate venivano suddivise in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi

dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). Attualmente, pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante per la scelta della terapia, si preferisce parlare di Intervallo libero da trattamento (TFI: Treatment Free Interval) e di dividere le pazienti recidivate in quelle candidate ad un ritrattamento con platino e quelle non eleggibili per tale terapia.

Nelle **pazienti non eleggibili per ritrattamento con platino**, la chemioterapia ha efficacia limitata. La monochimioterapia è da prediligere rispetto alla chemioterapia. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il **topotecan**, la **DLP**, la **gemcitabina**, il **taxolo settimanale**, la **trabectedina**.

Nelle **pazienti con PFI tra 6 e 12 mesi** è da preferire, in considerazione dei risultati presenti in letteratura, trattamento con doppietta a base di platino ed eventuale successiva terapia di mantenimento. Per le pazienti non candidabili a tale terapia per intolleranze e/o tossicità mostrate, è possibile effettuare terapia con la doppietta **DLP e Trabectedina** di cui è previsto trattamento fino a progressione o tossicità inaccettabile. La combinazione **DLP e Trabectedina** può essere impiegata anche nelle linee successive di trattamento.

Nelle **pazienti che sono eleggibili al ritrattamento con platino** la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di una doppietta a base di platino; sia **Carboplatino-Taxolo** e/o **Carboplatino- Gemcitabina**. La scelta del trattamento è legata alla tossicità residua dal trattamento di I linea ed alle co-morbidità. In seguito al trattamento chemioterapico, dopo risposta parziale o completa alla chemioterapia, è prevista una terapia di mantenimento fino a progressione o tossicità inaccettabile, che può essere effettuata con: Bevacizumab o con inibitori di PARP in base alla terapia effettuata in prima linea. Per quanto riguarda il mantenimento con inibitori di PARP può essere effettuato con: **Olaparib** per le pazienti affette da carcinoma epiteliale ovarico con mutazione germinale o somatica nota dei geni BRCA1/BRCA2 o con **Niraparib** o **Rucaparib** indipendentemente dallo stato mutazionale.

FASE 4. ONCOGENETICA E CONTROLLI A DISTANZA

Valutazione Onco-Genetica

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA, somatico egerminale, sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare.

In considerazione della complessità della problematica oncologica eredo-familiare per gli aspetti oncologici e psicosociali, il counseling oncogenetico (CO) rappresenta l'intervento specialistico più idoneo per la presa in carico dei soggetti a rischio eredo-familiare, per la gestione del rischio oncologico. Il counseling oncogenetico si avvale della collaborazione tra diversi professionisti, parte di un'equipe multidisciplinare dedicata composta dal genetista, l'oncologo, il ginecologo oncologo, lo psicologo, il radiologo, il senologo che intervengono ciascuno secondo le specifiche competenze. Queste figure professionali posseggono formazione e competenze per la gestione delle pazienti e dei familiari carriers di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2 o con elevato rischio oncologico familiare e si propongono di lavorare in rete nella gestione integrata dei singoli casi. Nella paziente con diagnosi di tumore ovarico BRCA-correlato è importante considerare il rischio oncologico per tumore della mammella di circa il 60-80% per le carrier BRCA1 e di circa il 49% per le carrier BRCA2. Inoltre, le donne portatrici di mutazioni in BRCA2 hanno un rischio aumentato, rispetto alla popolazione generale, per melanoma, tumori dello stomaco, del pancreas e delle vie biliari. Pertanto, la definizione di stato di portatore di mutazioni dei geni BRCA1/2 implica l'offerta alla paziente con tumore ovarico ereditario di un programma di prevenzione (sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o chirurgia profilattica) da integrare necessariamente al follow-up oncologico standard.

In presenza di un test positivo sarà possibile estendere l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando anche ai familiari che lo desiderino per identificare gli individui mutati a maggiore rischio di malattia. I familiari sani a rischio vanno inseriti in programmi di prevenzione specifici in accordo con le linee guida disponibili in tale ambito.

Per tutti gli aspetti connessi alla ereditarietà si rimanda al PDTA dei tumori eredo familiari e al Decreto 100 - 2019 con il piano attuativo del PDTA

FASE 5. FOLLOW-UP

Nonostante le pazienti affette da neoplasia ovarica ottengano una risposta completa dopo trattamento chirurgico primario e trattamento chemioterapico, il 25% delle pazienti con diagnosi di neoplasia ovarica in fase iniziale e l'80% delle pazienti con una malattia in fase avanzata sono destinate a presentare una recidiva di malattia. La recidiva della neoplasia si può monitorare con l'identificazione di segni clinici, quali la perdita di peso, l'astenia, il dolore in regione pelvica, con l'esecuzione di esami biochimici, per esempio la determinazione del valore di CA125 e l'esecuzione di esami strumentali.

Esami previsti per il follow up in pazienti libere da malattia

Poiché il 26-50% delle recidive avvengono in regione pelvica, l'esecuzione dell'esame clinico, che preveda la palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale insieme ad una accurata anamnesi volta alla identificazione di segni clinici è effettuato ogni tre mesi nei primi due anni, ogni sei mesi dal terzo al quinto anno e ogni anno dopo il quinto anno. La determinazione del Ca125 in assenza di segni clinici o strumentali di recidiva può aiutare a selezionare le pazienti da sottoporre ad esami strumentali. L'utilizzo del CA125 nel follow up dovrebbe essere sempre discusso con le pazienti. Per quanto riguarda l'impiego degli esami strumentali nella diagnosi precoce di recidiva di neoplasia, l'esecuzione della ecografia pelvica è indicata nelle pazienti in età fertile sottoposte ad intervento chirurgico conservativo. L'impiego di TC e RMN, ad oggi, è riservato solo a pazienti con un fondato sospetto clinico di recidiva della neoplasia. La PETTC è indicata solo nel caso di una valutazione della paziente per chirurgia della recidiva.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Esami previsti per il follow up in pazienti con mutazione BRCA e in familiari sani di pazienti mutate

Per le pazienti con tumore dell'ovaio, *carrier* di mutazioni nei geni BRCA1/2, sono raccomandate specifiche misure di prevenzione oncologica, quali la sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o la chirurgia profilattica, in base allo stadio di malattia al momento del *counseling* oncogenetico post-test. Alle pazienti con pregresso tumore ovarico, libere da malattia al momento della comunicazione di un risultato positivo del test genetico, viene raccomandato un programma di sorveglianza clinico-strumentale intensivo, oltre al follow-up oncologico routinario. La sorveglianza clinico-strumentale intensiva prevede la visita senologica e l'ecografia mammaria semestrali, la mammografia bilaterale e la risonanza magnetica delle mammelle con mezzo di contrasto annuali. È prevista una visita dermatologica annuale per le donne *carrier* BRCA2. In casi selezionati, si può considerare la mastectomia profilattica bilaterale, quale possibile **familiari sani carrier BRCA1/2**.

Per i familiari sani, *carrier* di mutazione nei geni BRCA1/2, sono previste misure di prevenzione oncologica quali la sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o la chirurgia profilattica. La sorveglianza clinico-strumentale intensiva viene proposta a partire dai 25 anni o dai 10 anni prima della diagnosi più precoce in famiglia per le donne e dai 40 anni per gli uomini. Il programma di sorveglianza è illustrato in dettaglio nel PDTA tumori ereditari e nel Decreto 100 che include il piano attuativo dei tumori ereditari.

La salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica riduce di circa l'80% il rischio di ammalarsi di tumori delle tube e delle ovaie, con un impatto significativo relativamente alla riduzione della mortalità per tali tumori. L'ovariectomia, effettuata in età pre-menopausale, ha dimostrato altresì di ridurre il rischio di tumore mammario di circa il 50%. La salpingo-ovariectomia profilattica è raccomandata dai 35-40 anni in poi, e dopo aver completato il progetto familiare. In attesa di sottoporsi alla chirurgia profilattica di tube/ovaie, viene suggerita, comunque, l'esecuzione dell'ecografia pelvica transvaginale associata al CA125 ogni sei mesi, per quanto di limitata efficacia. Nel *counseling* vengono presi in considerazione gli aspetti riguardanti le modifiche dello stile di vita e l'utilizzo di farmaci a scopo preventivo (ad esempio l'uso degli anticoncezionali), quali ulteriori misure di controllo del rischio oncologico.

6 Cure palliative

6.1. Integrazione tra Oncologia e Cure Palliative

In Oncologia, le "Cure Palliative" (CP) sono state tradizionalmente intese e identificate con le "CP di fine-vita". Recentemente si è andata, invece, sviluppando una concezione più ampia di CP, che contempla sia le "CP di fine-vita" che le "CP precoci" o "CP simultanee", così definite in quanto spesso erogate in concomitanza ai trattamenti antitumorali.

La comunità scientifica internazionale, a partire dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha condiviso questo approccio, producendo una serie di raccomandazioni a favore della integrazione precoce delle CP nel percorso del paziente oncologico, una cui sintesi omnicomprensiva recita:

"Pazienti ricoverati ed esterni con neoplasia avanzata dovrebbero ricevere sia consulenze che servizi dedicati di cure palliative, precocemente lungo il decorso della malattia, contemporaneamente ai trattamenti attivi. Ottimale è che l'invio di pazienti interni ed esterni possa essere effettuato a team interdisciplinari di cure palliative, e i servizi di personale dedicato devono essere complementari ai programmi in atto effettuati dai curanti. L'integrazione con gli operatori di CP dedicati deve essere effettuata precocemente, entro 8 settimane dalla diagnosi di fase avanzata della patologia oncologica. I fornitori di servizi devono organizzare programmi di supporto e indirizzare caregivers, familiari ed amici, con neoplasia in fase precoce o avanzata, ai servizi di cure palliative".

All'interno delle "CP precoci" è stata anche proposta la compresenza necessaria di due livelli: un livello di "CP precoci generaliste" e un livello di "CP precoci specialistiche".

Le prime sono a carico di tutti quei professionisti che si prendono cura sia di pazienti con bisogni di CP, sia di pazienti con altre tipologie di bisogni. Questi sono gli operatori sanitari, quindi, che dedicano alle CP una parte limitata del loro tempo lavoro: medici di medicina generale che possono identificare precocemente pazienti e bisogni di pazienti per i quali iniziare

ad avere uno “sguardo” palliativo, oncologi che sappiano identificare e gestire livelli basici di bisogni di cure palliative, e così via.

Le “CP precoci specialistiche”, invece, costituiscono il patrimonio di quei professionisti che si dedicano a tempo pieno alle CP, che fanno quindi parte del loro core curriculum e della loro mission professionale per il 100% del loro tempo lavoro.

La valutazione dell’impatto delle CP precoci è di difficile attuazione, in quanto sotto la “etichetta” “CP precoci” possono convivere “modelli di intervento” diversi. In questo ambito, tra i vari modelli organizzativi sviluppatasi negli anni, il modello “integrato”, nel quale l’oncologo attiva percorsi sistematici di condivisione delle scelte, o addirittura di passaggio in cura, con il medico di cure palliative, appare il più adatto alle esigenze e all’approccio interdisciplinare che contraddistinguono le patologie oncologiche.

Pazienti eleggibili per le Cure Palliative Precoci

Un punto molto delicato riguarda quali pazienti indirizzare alle CP precoci e come fare lo screening tra tutti i pazienti che afferiscono ad un centro oncologico. Negli studi clinici che riguardano neoplasie con aspettativa di vita dell’ordine di 1 anno, le CP precoci sono, in generale, avviate al momento della diagnosi di stadio IV di malattia.

Naturalmente ciò può non essere appropriato in neoplasie in cui la sopravvivenza delle pazienti è notevolmente più prolungata nel tempo.

Criteria maggiori per l’invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni.

- Criteri basati sui bisogni
 - Severi sintomi fisici (esempio: dolore, dispnea o nausea segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
 - Severi sintomi psicologici (esempio: depressione o ansia segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
 - Richiesta di accelerazione della morte
 - Crisi esistenziale o spirituale
 - Necessità di assistenza nel processo decisionale o nella pianificazione anticipata condivisa delle cure
 - Richiesta del paziente
 - Delirium
 - Metastasi cerebrali o leptomeningee
 - Compressione della corda spinale o della cauda equina
- Criteri basati sul tempo
 - Diagnosi di neoplasia avanzata inguaribile con malattia in progressione nonostante una terapia sistemica successiva al trattamento primario.

7 Monitoraggio e revisione del PDTA

Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l’evoluzione delle tecniche e delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

8 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del presente PDTA sono tutti i professionisti del CRO a vario titolo coinvolti nella diagnosi, cura e follow up della paziente con ca dell’ovaio.

9 Documenti di riferimento

PDTA Campania: <https://www.reteoncologicacampana.it/wp-content/uploads/2022/09/PDTA-OVAIO-2022.pdf>

ESGO guidelines

ESTRO guidelines

ESP guidelines

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Linee guida AIOM 2021, Carcinoma dell'ovaio https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2023/03/LG-502-AIOM_Ca-ovaio-2021.pdf

10 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	11/03/2023
Redazione	GAMO Tumori genitali femminili
Verifica	BARTOLETTI MICHELE
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione formalizzata dalla Direzione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione