



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il carcinoma dell'Ovaio



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

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



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetta neoplasia ovarica
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia ovarica accertata
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Oncogenetica e follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA OVARICA

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). Counseling genetico e test in tutte le neoplasie ovariche non borderline o mucinose e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

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

Dosaggio oncomarkers

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 oncomarkers quali CEA, Ca 19.9.

Visita Ginecologica

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

Ecografia pelvica - trans-vaginale

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

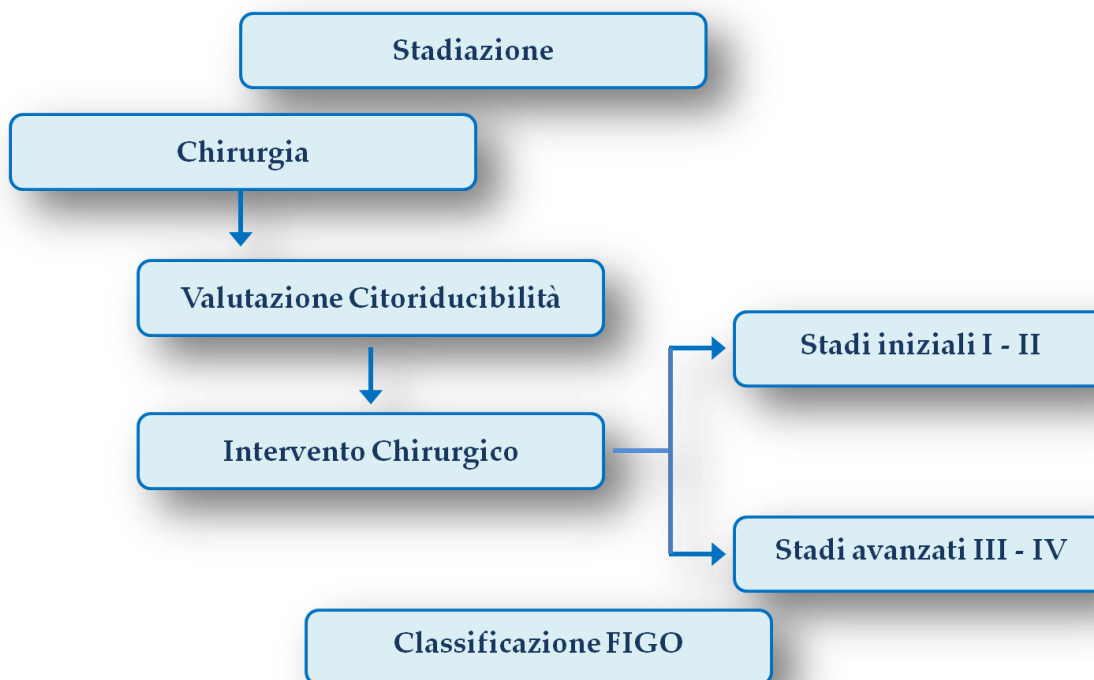
- Diametro della cisti
- Contenuto
- Presenza di formazioni endocistiche quali setti, papille, porzioni solide
- Profilo esterno della cisti
- Vascolarizzazione al color-power doppler
- Presenza di ascite

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%).

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE 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.

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 ad un migliore outcome.

E' raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica estemporanea per la diagnosi differenziale intraoperatoria con le forme non invasive per poter offrire il miglior approccio chirurgico.

Valutazione citoriducibilità chirurgica

Dato che il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il fattore prognostico principale risulta fondamentale la valutazione della possibilità di citoriduzione primaria.

Tale valutazione va sempre effettuata comunque con approccio chirurgico, non esistendo allo stato metodiche di imaging atte alla determinazione ottimale della citoriducibilità.

Anche la laparoscopia ha un ruolo come predittore di debulking ottimale (*indice laparoscopico di citoriducibilità secondo Fagotti score*)

Intervento chirurgico

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

Con diagnosi di neoplasia maligna si procede a:

Stadiazione chirurgica laparotomica

- Isterectomia ed annessiectomia bilaterale (con asportazione dell'annesso 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 lomboaortici 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 DFS (Disease Free Survival) ed OS (Overall Survival), 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. L'asportazione dei linfonodi bulky è raccomandabile. Negli altri casi la linfadenectomia non va effettuata

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

In tutte le pazienti non candidabili a chirurgia ottimale 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) eseguita con le stesse modalità

Terapia medica

Tumori Borderline

I tumori borderline 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.

Stadi FIGO I-II

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 altre pazienti 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 dello schema Carboplatino AUC 5 o Carboplatino AUC5/ Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21giorni per 3-6 cicli.

Stadi FIGO III-IV

Nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO IIB-IIIa sottoposte a chirurgia citoreducente lo standard terapeutico è rappresentato dalla schedula Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli +/- bevacizumab.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA OVARICA

La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum free interval-PFI*).

PLATINO REFRATTARIE

Malattia progredita durante la I linea di terapia o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino.

PLATINO RESISTENTI

Malattia progredita entro 6 mesi dall'ultimo ciclo di platino.

PARZIALMENTE PLATINO SENSIBILI

Malattia con PFI tra 6 e 12 mesi.

PLATINO SENSIBILI

Malattia con PFI maggiore di 12 mesi.

PFI < 6mesi

Nelle pazienti refrattarie e resistenti la chemioterapia ha efficacia limitata. Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie nelle pazienti resistenti e refrattarie, pertanto l'opzione terapeutica ottimale è la monoterapia. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il Topotecan, la Doxorubicina Liposomiale Peghilata, la Gemcitabina, il Taxolo settimanale, la Trabectedina.



PFI >6 mesi < 12 mesi

Una seconda linea con trattamenti non a base di platino Doxorubicina Liposomiale Peghilata, Trabectedina/Doxorubicina Liposomiale Peghilata, è una alternativa nelle pazienti che non possono essere ritratate con platino. Per le pazienti che possono essere ritratate con platino vale quanto riportato nel successivo paragrafo.

PFI > 12mesi

Deve essere considerata una citoriduzione chirurgica se potenzialmente radicale. L'utilizzo di un regime di combinazione a base di platino **Carboplatino/Gemcitabina; Carboplatino/PLD; Carboplatino/Taxolo** rappresenta lo standard. La scelta del trattamento è legata alla tossicità residua dal trattamento di I linea ed alle co-morbidità. Il bevacizumab può essere aggiunto in pazienti che non lo hanno ricevuto in prima linea. Per le pazienti affette da carcinoma epiteliale ovarico con mutazione germinale o somatica nota dei geni BRCA1/BRCA2 il PARP inibitore Olaparib 800 mg/die per os) può essere somministrato come mantenimento dopo risposta parziale o completa ad una seconda linea chemioterapica a base di platino.

ONCOGENETICA E FOLLOW UP

Valutazione Onco-Genetica

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Fallopio 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.

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 ed 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.

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. E' 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 prevede la visita senologica e l'ecografia mammaria semestrali, la mammografia e la risonanza magnetica delle mammelle con mezzo di contrasto annuali. Per le donne e per gli



uomini carrier BRCA2 è prevista una visita dermatologica annuale. Per i maschi, è raccomandata l'ecografia mammaria ed il PSA annuali dai 40 anni.

Oltre alla sorveglianza clinico-strumentale, per le donne è possibile considerare la chirurgia profilattica degli organi a maggior rischio (mammelle, tube/ovaie). La mastectomia profilattica bilaterale, confrontata con l'assenza di chirurgia, ha dimostrato una riduzione del rischio di ammalarsi di carcinoma mammario pari al 85-100%; ha ridotto, inoltre, la mortalità per carcinoma mammario tra l'81 e il 100%.

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.



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

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

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