Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

Per il Carcinoma dell'Ovaio

Edizione 2023

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

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

TUMORE DELL'OVAIO

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio[1]

Attualmente sono identificati tre fattori di rischio predominanti per il tumore ovarico: ormonali, ambientali ed eredo-familiari. Un aumento del rischio è stato registrato in donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni. La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. E' stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, con l'obesità ed una dieta ricca di grassi, sebbene nessuno di questi fattori sia stato direttamente correlato alla neoplasia. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. I fattori di rischio biomolecolari sono legati a mutazioni a carico di alcuni geni responsabili della riparazione del DNA attraverso la ricombinazione omologa, tra cui i geni BRCA1 e BRCA2; per le pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta dall'1- 2% della popolazione generale al 24-40% nelle donne con mutazione BRCA1 e all'11-18% nelle donne con mutazione di BRCA2.

Incidenza

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori dell'ovaio in Europa[2] è di un ASR di 16.1 per 100.000 con un numero di casi atteso di 66.693. In Italia[2] al 2020 è stimato un ASR di 14.4 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 5.370. La stima in Campania[3] al 2022 indica un ASR di incidenza di 12.7 per 100.000 ed un numero di nuovi casi attesi di 417.

Sia in Italia[4], periodo 2003/2014, che in Campania[3], periodo 2008/2022, l'andamento temporale è in decremento con una Variazione Percentuale Annua (APC) di - 0,8 % in Italia, valore statisticamente significativo e di - 0,8 % in Campania, valore non statisticamente significativo

[1] I numeri del cancro in Italia 2021 – AIOM-AIRTUM
[2] JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013). https://ecis.jrc.ec.europa.eu/
[3] Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
[4] I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

Mortalità

La stima al 2020 dei decessi per tumori dell'ovaio in Europa[2] è di un ASR di mortalità di 10.4 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 44.053. In Italia[2] si stima al 2020 un ASR di 8.4 per 100.000 ed un numero di 3.285 decessi. La stima in Campania[3] al 2022 indica un ASR di mortalità di 7,5 per 100.000 ed un numero stimato di decessi di 254.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori dell'ovaio[5] è pari al 40% in Italia. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 72,7% registrata nelle donne giovani (15-44 anni) al 17,3% nelle donne anziane (75+). Come per altri tumori a cattiva prognosi, non si evidenziano differenze significative con la sopravvivenza rilevata in Campania, pari al 39% a cinque anni dalla diagnosi.

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania

Nel triennio 2017/2019 sono state trattate chirurgicamente per tumore dell'ovaio 1.075 donne residenti in Campania; di queste 743 (69,1 % della casistica) sono state trattate in 58 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 332 (30,9 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 53 strutture extraregionali.

Tale frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, si è mantenuta anche nel periodo COVID, anni 2020/2021. In tale biennio, infatti sono state trattate chirurgicamente per tumore dell'ovaio 760 donne residenti in Campania; di queste 587 (77,2 % della casistica) sono state trattate in 47 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 173 (22,8 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 40 strutture extraregionali.

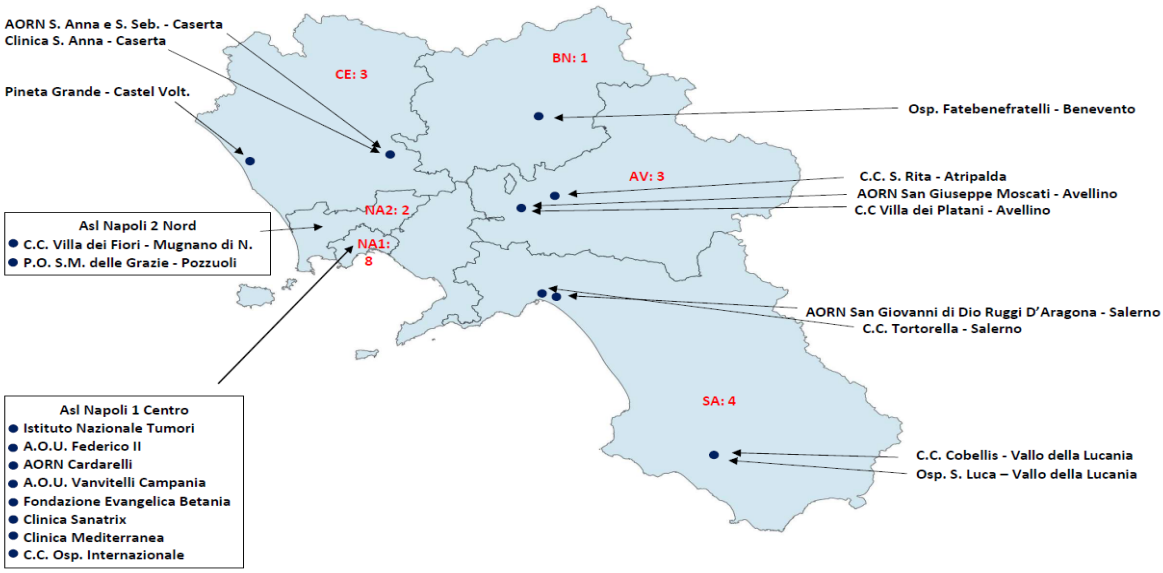
L'analisi epidemiologica dei prossimi anni permetterà di valutare quanto della riduzione della migrazione extraregionale per la chirurgia dei tumori dell'ovaio, rilevata nel periodo 2020/2021 rispetto al triennio precedente, sia stata dovuta alla epidemia da COVID o non rappresenti invece una reale inversione di tendenza generata dalla attivazione in Campania della Rete Oncologica Regionale.

La Rete Oncologica Regionale ha identificato 21 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori dell'ovaio[6].

Per la distribuzione delle strutture sul territorio regionale

[5] La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2021
[6] Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DGRG 477 del 04/11/2021

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore dell'Ovaio
Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2022/2024: Nr 21



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 controlli a distanza
- Follow-up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA OVARICA

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei "big killers" tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di screening validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce (eccetto per le donne con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2).

In caso di evidenza clinica di una tumefazione pelvica a partenza annessiale, in particolare in donne in post-menopausa, deve essere posto il sospetto di neoplasia ovarica. In tal caso, le procedure diagnostiche generalmente adottate prevedono: anamnesi oncologica familiare, esame clinico, visita ginecologica, esecuzione di ecografia transvaginale e dosaggio del Ca125, del HE4 e valutazione indice ROMA.

Anamnesi familiare

In primo luogo è essenziale 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 familiari (mammella, ovaio, pancreas, prostata, endometrio, colon-retto); presenza di mutazioni accertate 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). Il counseling oncogenetico e l'effettuazione del test germinale per i geni BRCA1 e BRCA2 deve essere effettuato al momento della diagnosi di neoplasie ovariche non a basso potenziale di malignità (*borderline*) o mucinose e in caso di presenza di fattori di rischio eredo-familiari (riferimento PDTA tumori eredo-familiari).

Anamnesi personale

La presenza di disturbi addominali (nausea, dispepsia, gonfiore), variazioni di peso associate ad aumento della circonferenza addominale, dolore, alterazione dell'alvo, pollachiuria (per compressione degli organi urinari) rappresentano i principali sintomi o segni associati alla presenza di una neoplasia ovarica. Molti di questi si manifestano in fase tardiva, quando la neoplasia ha già interessato l'intero addome.

Dosaggio marcatori oncologici

Nei casi in cui si evidenzi una tumefazione ovarica sospetta per neoplasia è utile eseguire il dosaggio di alcuni markers tumorali. Il Ca125 è da sempre considerato associato alla presenza di tumori epiteliali dell'ovaio, tuttavia il suo valore predittivo positivo è del 10% ed aumenta al 20% quando si associa ad una valutazione ecografica della pelvi. Questo è il motivo per cui, al momento, nessuna società scientifica ne raccomanda l'utilizzo nello screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale. I dati di letteratura a riguardo sono contrastanti, se da un lato un ampio studio prospettico in donne ad alto rischio (es. *carriers* di mutazioni BRCA, storia familiare di tumore ovarico o mammario) ha dimostrato che il Ca125 ha un basso valore predittivo positivo e non riduce la mortalità legata al tumore ovarico. Altri studi hanno messo in luce un potenziale ruolo della combinazione tra Ca125 ed ecografia pelvica transvaginale in donne in screening per una condizione di alto rischio nel favorire una diagnosi precoce con un impatto favorevole sulla sopravvivenza globale. Un nuovo antigene tumorale sierico detto, Human Epididymal secretory protein (HE4) ha dimostrato maggiore sensibilità, rispetto al precedente, in fase diagnostica, in particolare in pazienti con neoplasia in stadio iniziale. Numerosi sono gli algoritmi predittivi sviluppati utilizzando diversi fattori (stato menopausale, imaging, biomarcatori, etc) per valutare il

rischio di presenza di neoplasia ovarica in donne con massa ovarica sospetta (non ancora sottoposte a chirurgia), tra questi l'indice ROMA è attualmente approvato da EMA (European Medicines Agency) e FDA (U.S. Food and Drug Administration) per la stima del rischio in donne con masse annessiali. In donne giovani è opportuno effettuare il dosaggio di altri marcatori quali β-hCG (β human Chorionic Gonadotropin) ed AFP (alfafetoproteina) indicativi di tumori germinali.
Nei casi in cui vi sia il sospetto che la neoplasia abbia partenza dal tratto gastrointestinale (e.s. sospetto Krukenberg) o in caso di istotipo mucinoso è utile il dosaggio di altri onco-marcatori quali CEA (Antigene Carcino Embrionario) e Ca 19.9.

Visita Ginecologica

La visita ginecologica con palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale rappresenta il primo approccio clinico alla paziente con sospetta neoplasia ovarica e prevede una valutazione delle caratteristiche di mono o bilateralità, di volume, di superficie e mobilità della tumefazione annessiale.

Ecografia pelvica transvaginale

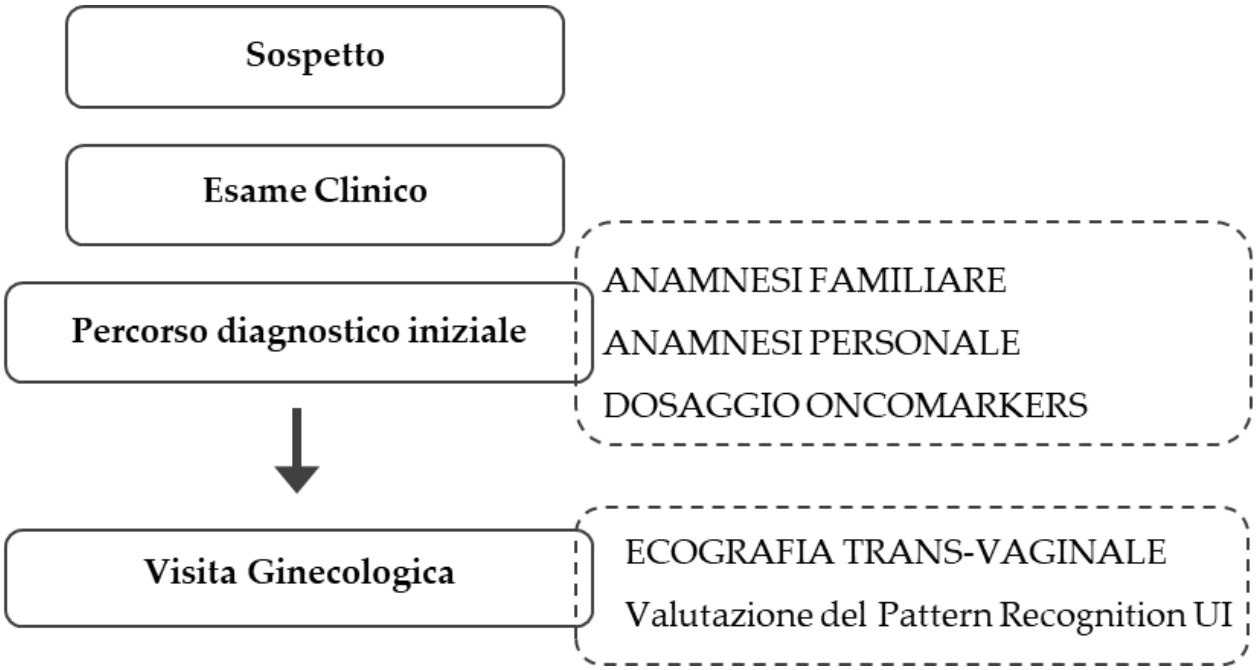
L'ecografia pelvica transvaginale è considerata la metodica diagnostica d'elezione per valutare il rischio di malignità di una tumefazione ovarica. Attraverso la valutazione del *Pattern Recognition e UI* tale procedura fornisce informazioni in merito: al diametro della lesione, al contenuto, alla presenza di formazioni endocistiche (setti, papille, porzioni solide), al profilo esterno, alla vascolarizzazione al color-power doppler e all'eventuale presenza di ascite. Saranno così configurati i seguenti reperti diagnostici associati ad un rischio di malignità variabile a seconda delle caratteristiche riscontrate:

- 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%).

Tabella 1. Appropriatezza 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

Algoritmo di gestione della paziente con sospetta neoplasia ovarica



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA OVARICA ACCERTATA

Ogni neoplasia ovarica deve essere valutata dal ginecologo oncologo afferente a centri ad elevata esperienza nella gestione di questa neoplasia.

Stadiazione pre-operatoria

Nella valutazione pre-operatioria di una paziente con evidenza clinica ed ecografica di massa annessiale sospetta per tumore ovarico è opportuno effettuare una TAC di torace-addome e pelvi o, in alternativa, una RMN di addome e pelvi per completare la stadiazione, effettuare una stima di resecabilità e pianificare la chirurgia. Gli esami vanno effettuati con mezzo di contrasto (salvo controindicazioni specifiche). Quanto alla valutazione del torace non esiste un'evidenza che la radiografia del torace o la TAC del torace siano necessarie, tuttavia gli esperti suggeriscono che restino parte della valutazione complessiva della paziente per un'adeguata pianificazione terapeutica per escludere la presenza di metastasi polmonari e/o di interessamento pleurico (che dovrebbe essere citologicamente accertato ai fini stadiativi). In casi selezionati, in particolare per la valutazione di lesioni dubbie extra pelviche che potrebbero modificare il programma terapeutico.

Tabella 2. Appropriatezza 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

Chirurgia

Per tutte le pazienti con sospetta o confermata diagnosi di tumore ovarico il ginecologo oncologo esperto con supporto di un team multidisciplinare deve necessariamente essere coinvolto nella valutazione del programma terapeutico (esplorazione laparoscopica o mini laparotomica per diagnosi e giudizio di citoriducibilità chirurgica, eventuale indicazione citoriduzione chirurgica primaria *versus* chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo). L'assenza di residuo tumorale macroscopico dopo chirurgia radicale rappresenta, tutt'oggi, il principale fattore prognostico nelle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato (citoriduzione chirurgica completa, residuo tumorale assente o RT=0). Utili per questa valutazione sono alcuni algoritmi (*scores*) utilizzati per valutare la citoriducibilità chirurgica (clinici, strumentali e chirurgici).

L'esplorazione chirurgica riveste un ruolo fondamentale in caso di sospetta neoplasia ovarica, ai fini di una corretta diagnosi istopatologica, della stadiazione patologica secondo la classificazione FIGO (nel testo), e nel tentativo di rimozione di tutta la malattia visibile.

Si raccomanda una valutazione istologica estemporanea per agevolare una diagnosi differenziale intraoperatoria (forme non invasive, non epiteliali, epiteliali di basso grado) e per poter così adattare la chirurgia al singolo caso.

Classificazione FIGO 2014 del carcinoma ovarico

Stadio I Tumore limitato alle ovaie.

- **Stadio IA** Tumore limitato ad un ovaio (capsula integra) o ad una tuba di Faloppio; assenza di tumore sulla superficie dell'ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale
- **Stadio IB** Tumore limitato ad entrambe le ovaie (capsule integra) o a entrambe le tube di Faloppio; assenza di tumore sulla superficie delle ovaie o delle tube di Faloppio; assenza di cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.
- **Stadio IC** Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di Faloppio, con una dei seguenti caratteristiche; **IC1** Rottura intraoperatoria (*spilling*) della capsula; **IC2** Rottura capsulare precedente all'intervento o presenza di tumore sulla superficie dell'ovaio e/o della tuba; **IC3** Cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.

Stadio II Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie e/o le tube con estensione pelvica o carcinoma peritoneale primitivo

- **Stadio IIA** Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube e/o alle ovaie.
- **Stadio IIB** Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali.

Stadio III Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube, o carcinoma peritoneale primitivo, con diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo fuori dalla pelvi e/o metastasi ai linfonodi retro-peritoneali

- **IIIA1** Soltanto linfonodi retro-peritoneali positivi (dimostrati citologicamente o istologicamente); **IIIA1(i)** Metastasi con diametro massimo fino a 1 cm; **IIIA1(ii)** Metastasi con diametro massimo maggiore di 1 cm
- **IIIA2** Metastasi peritoneali microscopiche extra-pelviche, con o senza metastasi ai linfonodi retroperitoneali.
- **IIIB** Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali.
- **IIIC** Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo

superiore a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali (inclusa l'estensione del tumore alla capsula del fegato e della milza, senza interessamento parenchimale dell'uno o dell' altro organo)

Stadio IV Metastasi a distanza, con esclusione delle metastasi peritoneali

- **Stadio IVA** Diffusione pleurica con citologia positiva
- **Stadio IVB** Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale)

Valutazione dell'operabilità

Una valutazione favorevole delle condizioni generali e del rischio anestesiologico 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 della resecabilità (citoriducibilità chirurgica)

Il tumore residuo post-chirurgico rappresenta ancora oggi il principale fattore condizionante la prognosi nelle pazienti affette carcinoma ovarico. La stadiazione clinico-strumentale è in grado di selezionare i casi in cui una citoriduzione chirurgica ottimale non è tecnicamente fattibile. Nelle pazienti con evidenza strumentale di malattia extragonadica si rende necessaria una valutazione di citoriduzione chirurgica primaria con esplorazione laparoscopica (LPS) o mini-laparotomica. Tale procedura è indispensabile nella maggior parte dei casi ai fini di una corretta valutazione di citoriducibilità.

Chirurgia di stadiazione (stadi iniziali FIGO I-IIA- Algoritmo 1)

Circa il 30% delle neoplasie ovariche maligne viene diagnosticata in uno stadio iniziale. L'approccio raccomandato in questi stadi è quello laparotomico (LPT) mediano. La tecnica laparoscopica può essere utilizzata in mani esperte ed in centri selezionati a patto che venga effettuata un'adeguata stadiazione chirurgica. Ogni sforzo chirurgico deve essere effettuato per mantenere intatta la capsula tumorale durante la rimozione. La rottura capsulare al momento della resezione o dell'estrazione dall'addome è associata a disseminazione intraddominale di cellule tumorali.

La disponibilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore può consentire di completare la stadiazione chirurgica al momento della prima chirurgia, ed in mancanza di esso o nei casi di diagnosi non conclusiva è da preferire l'intervento chirurgico in due tempi.

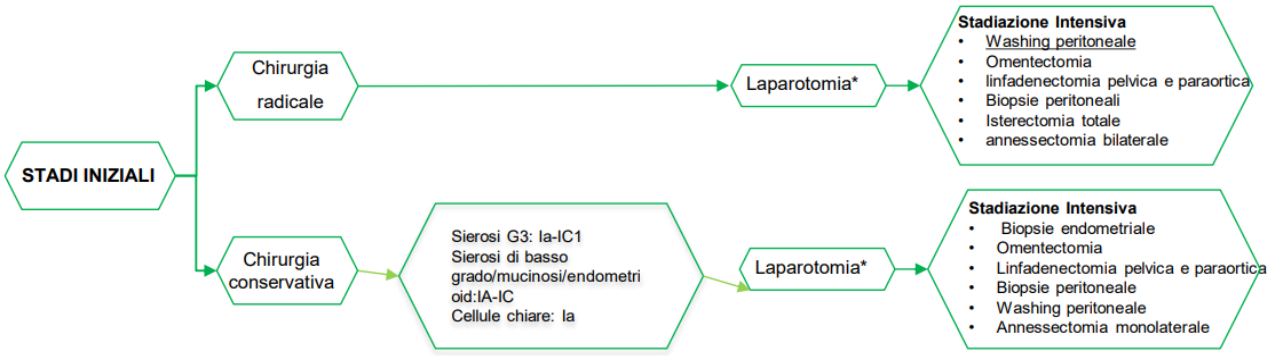
La stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), stadiazione patologica, prevede:

- lavaggio peritoneale per esame citologico
- isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale
- omentectomia totale (infracolica)
- biopsie peritoneali multiple (docce paracoliche, peritoneo prevescicale e del Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere)
- linfoadenectomia pelvica e paraortica fino alla vena renale sinistra (procedura a valenza stadiativa, ma non terapeutica) ad eccezione degli istotipi mucinosi al I stadio
- appendicectomia (negli istotipi mucinosi)

La preservazione della fertilità può essere considerata in donne desiderose di prole con neoplasie apparentemente in stadio iniziale e/o tumori a basso rischio. La decisione definitiva può essere presa dopo chirurgia di stadiazione basandosi sul grado e sullo stadio finale: la preservazione della fertilità è accettata in caso di stadio FIGO IA o 1C1, carcinoma sieroso di basso grado, endometrioide oppure tumori mucinosi di tipo espansivo; gli altri sottostadi dello stadio I oppure differenti istotipi sono soggetti a decisione individuale. L'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero può essere considerata in pazienti giovani selezionate, con carcinomi a basso rischio invasivo ad apparente stadio IB e con biopsia endometriale negativa, tenendo presente che non è da considerarsi trattamento standard essendoci poche evidenze a supporto di questa gestione.

In caso di diagnosi incidentale alla chirurgia eseguita per una sospetta condizione benigna, la seconda procedura chirurgica è necessaria quando la paziente non sia stata appropriatamente stadiata (chirurgia di ristadiazione).

ALGORITMO 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADI INIZIALI



* Laparoscopia in Centri con specifica ed elevata esperienza

Chirurgia di citoriduzione (stadi avanzati FIGO IIB-IV, algoritmo 2)

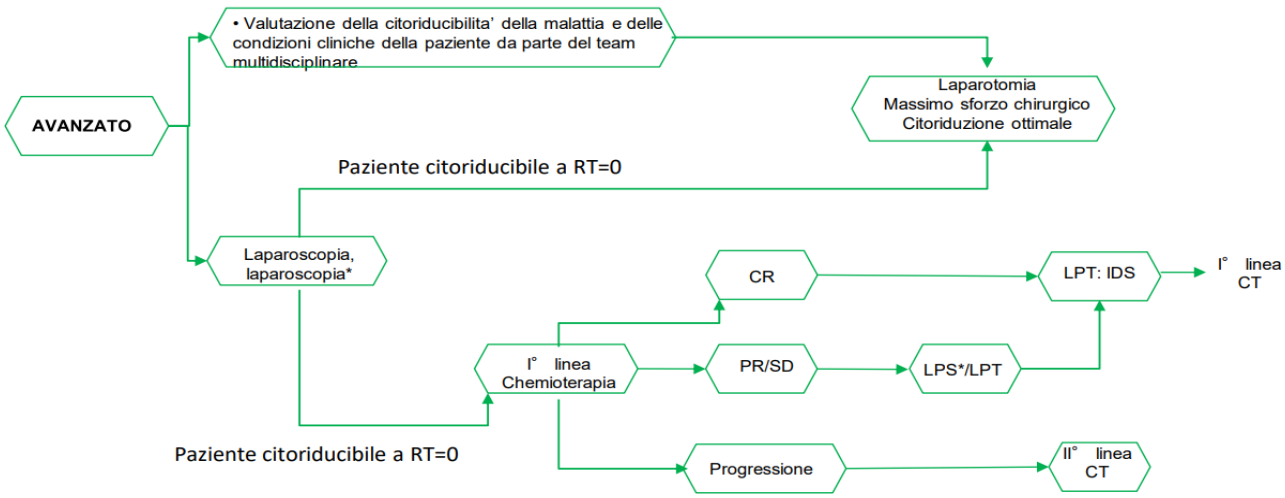
La maggior parte (70%) dei carcinomi ovarici viene diagnosticato in stadio avanzato (FIGO III-IV). La resezione completa di tutta la malattia macroscopicamente visibile rappresenta oggi il principale fattore prognostico indipendente negli stadi FIGO III e IV. Se la resezione completa di malattia può essere ottenuta, la chirurgia *upfront* resta tutt'ora il gold standard negli stadi avanzati. Tuttavia, gli studi EORTC55971 e CHORUS, gravati però da un basso tasso di citoriduzione completa, hanno riportato risultati sovrapponibili in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia in donne sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo rispetto a quelle sottoposte a chirurgia primaria (PDS) (prospettando un vantaggio in termini di morbidità e mortalità perioperatoria). Premessa la necessità che la valutazione di citoriducibilità chirurgica avvenga in centri di riferimento ad elevato volume di casi ed adeguato *skill* chirurgico, è in corso uno studio multicentrico internazionale (TRUST) volto a confermare il maggior valore prognostico della chirurgia primaria in centri ad alto tasso di citoriduzione completa.

Le procedure da eseguire negli stadi avanzati possono prevedere, oltre a quelle previste nella chirurgia di stadiazione, delle cosiddette procedure addizionali volte all'eradicazione di tutta la

malattia macroscopicamente visibile: (eventuali) resezioni intestinali, peritonectomia, splenectomia, resezioni epatiche di lesioni glissoniane, *stripping* diaframmatico, asportazione dei soli linfonodi *bulky* pelvici ed aortici (giacchè lo studio randomizzato LION ha dimostrato la non utilità della linfoadenectomia sitematica). In accordo con le linee guida l'approccio laparotomico sia nella chirurgia primaria, d'intervallo, che secondaria è da preferire a quella laparoscopica negli stadi avanzati (III-IV) in casi molto selezionati ed in mani esperte. Le tecniche di chirurgia mininvasiva sono per lo più utilizzate negli stadi iniziali (o presunti tali), alcuni studi non hanno mostrato differenza per *outcomes* chirurgici, tassi di recidiva o sopravvivenza tra le due differenti procedure.

In tutte le pazienti con malattia non resecabile, una valida opzione terapeutica è costituita dalla chemioterapia neo-adiuvante (3 cicli) seguita da chirurgia d'intervallo (*IDS, Interval Debulking Surgery*) eseguita con le stesse finalità citoriduttive della chirurgia primaria. I criteri a sfavore di una citoriduzione completa possono considerarsi: l'infiltrazione della radice del mesentere; la carcinomatosi diffusa del piccolo intestino (tale che la resezione di tali impianti porterebbe alla sindrome dell'intestino corto); il coinvolgimento massivo dello stomaco/duodeno, della testa o della parte mediale del pancreas; il coinvolgimento del tronco celiaco, arterie epatiche, arteria gastrica sinistra. In casi selezionati può essere presa in considerazione la resezione di lesioni metastatiche (stadio IVB) quali: metastasi epatiche intraparenchimali, metastasi polmonari isolate, metastasi linfonodali extra addominali.

ALGORITMO 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO



* Solo in Centri di comprovata esperienza per valutare la citoriducibilita'

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 palliative.

TERAPIA MEDICA

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

Le pazienti con carcinoma ovarico iniziale sono suddivise in tre categorie di rischio in base a fattori prognostici definiti. Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO IA-B G1) 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 con malattia ad alto rischio (stadio IA-IB G3, IC G2/G3 e II) sono candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante, mentre la stessa è da considerarsi opzionale ed oggetto di counseling nelle pazienti a rischio intermedio (stadio FIGO IA-IB G2 e IC G1). Una metanalisi della Cochrane ha valutato 4 studi randomizzati prospettici dimostrando un vantaggio in termini di OS (overall survival, HR 0.71) e PFS (progression free survival, HR 0.67) per la chemioterapia adiuvante a base di platino *versus* la sola osservazione negli stadi iniziali (1). Dati più recenti, su valutazioni retrospettive che prendono in considerazione le differenze biologiche dei diversi sottotipi istologici di tumore ovarico, considerano la chemioterapia adiuvante di scarso beneficio nei tumori non sierosi (mucinoso, endometrioide e a cellule chiare) confinati all'ovaio (2,3). Alla luce di queste osservazioni, oggi si propone un trattamento adiuvante personalizzato come da tabella sottostante:

	IA	IB/IC1	IC 2-3	IIA
Sieroso alto grado (G2-G3)	CHT	CHT	CHT	CHT
Sieroso basso grado (G1)	No CHT	CHT opzionale	CHT opzionale	CHT
Endometrioide alto grado (G3)	CHT	CHT	CHT	CHT
Endometrioide basso grado (G1-G2)	No CHT	CHT opzionale	CHT opzionale	CHT
Cellule chiare	CHT Opzionale	CHT Opzionale	CHT	CHT
Mucinoso	G1-G2 crescita espansiva: no CHT Infiltrativa: CHT opzionale	G1-G2 crescita espansiva: CHT opzionale Infiltrativa: CHT	G1-G2 crescita espansiva: CHT opzionale Infiltrativa: CHT	CHT

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5/paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, con 6 cicli proposti prevalentemente nei tumori di alto grado o con capsula rotta.

Sebbene la durata ottimale del trattamento di combinazione sia controversa, sei cicli dovrebbero essere destinati alle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado e alle pazienti in stadio IC per il vantaggio evidenziato in termini di PFS, sebbene non significativo, nello studio GOG 157.

Tumori maligni in stadio FIGO IIb-IV

Nell'approccio alla paziente con neoplasia ovarica in stadio avanzato le linee guida nazionali ed internazionali sono concordi nel dare alla chirurgia radicale un ruolo prognostico indipendente correlato alla sopravvivenza.

Negli stadi avanzati, in donne non candidabili a trattamento chirurgico primario, la chemioterapia neo-adiuvante rappresenta una valida alternativa terapeutica. Due ampi trials di riferimento (EORTC55971 e CHORUS) hanno mostrato risultati sovrapponibili in PFS ed OS in donne affette da neoplasie in stadio FIGO IIIC-IV sottoposte a trattamento chemioterapico neo-adiuvante (NACT, *Neo Adjuvant Chemo-Therapy*) nel confronto con quelle sottoposte a chirurgia radicale *upfront*. Per la scarsa percentuale di resezioni complete emersa in questi studi (<20%), al fine di confermare questo dato, è in corso lo studio TRUST, che si pone come obiettivo quello di testare

prospetticamente questo confronto in centri altamente qualificati. In tal senso la selezione della paziente per chirurgia primaria o trattamento neo-adiuvante deve essere effettuata in centri d'eccellenza e nell'ambito di team multidisciplinari.

Negli stadi avanzati, il rischio di recidiva nei primi due anni dalla chirurgia può raggiungere il 70%, pertanto, al fine di ridurre tale condizione di rischio, come per gli stadi iniziali, si è affermata nel tempo l'indicazione a chemioterapia di I linea. Dopo numerosi trials in questo *setting*, da oltre 15 anni il trattamento chemioterapico di riferimento è rappresentato dalla combinazione di Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli.

In pazienti che presentino controindicazioni al trattamento con Paclitaxel (es. diatesi allergica, pre-trattamento per altre neoplasie, o presenza di fattori di rischio come neuropatia diabetica o per rifiuto dell'alopecia) si può prendere in considerazione lo schema Carboplatino AUC5 + Doxorubicina Liposomiale Peghilata (DLP) 30 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli per la presenza di dati sovrapponibili in efficacia tra i due regimi di combinazione.

In pazienti fragili, la schedula settimanale Carboplatino AUC2 + Paclitaxel 60 mg/mq giorno 1, 8, 15 q21 per 6 cicli può essere adottata alla luce di una migliore tollerabilità emersa dal confronto con quella tri-settimanale pur non essendo, tuttavia, associata ad un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione.

Negli ultimi anni numerosi sono stati i trials clinici sviluppati al fine di prolungare la sopravvivenza libera da recidiva e migliorare la sopravvivenza globale. Il primo farmaco ad aver ottenuto un beneficio nel ridurre il rischio di recidiva o morte fino al 30% (HR 0.7 e HR 0.82) in due studi di riferimento di fase III randomizzati (GOG0218 e ICON 7) in donne in stadio FIGO IIIB-IV è stato il Bevacizumab (anticorpo monoclonale anti VEGF-*vascular endothelial growth factor*).

L'anti-angiogenico ha ottenuto l'approvazione da parte dell'EMA (European Medicines Agency) e la rimborsabilità in donne affette da carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIB-IV in associazione al trattamento chemioterapico convenzionale con Carboplatino/Palcitaxel per 6 cicli seguito da mantenimento per 21 cicli complessivi. Il trattamento con l'anticorpo monoclonale si caratterizza per un discreto profilo di tollerabilità. L'ipertensione di grado $\geq$ G2 e la proteinuria $\geq$ G3 sec. CTCAE v5.0 sono tra le tossicità di classe più frequenti, direttamente correlate alla dose ed alla durata del trattamento. Nessuno dei due studi sovra citati è riuscito a dimostrare un beneficio in OS nella popolazione globale, ma da un'analisi *post hoc* di entrambi è emerso un vantaggio statisticamente significativo in OS per nelle pazienti in stadio IV (studio GOG0218) e/o ad elevato rischio di recidiva (studio ICON 7 in donne con neoplasie in stadio FIGO III sub-ottimamente citoridotte, con residuo tumorale >1cm o stadio IV).

La decisione terapeutica per le pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIB-IV deve essere orientata anche sulla base dello stato mutazionale BRCA1/2. Il test BRCA germinale e somatico è oggi lo standard alla diagnosi. Le linee guida raccomandano l'effettuazione del test BRCA1 e 2 somatico e/o germinale (in accordo con direttive regionali e capacità dei singoli centri) in tutte le pazienti affette da carcinoma epiteliale dell'ovaio, del peritoneo o delle tube di Falloppio non mucinoso e non *borderline* al momento della prima chirurgia.

Questa indicazione ha ottenuto ancor più aderenza nella pratica clinica alla luce dei risultati dei 3 studi registrativi di fase III (SOLO1, PRIMA, PAOLA1) che hanno portato all'approvazione l'utilizzo dei PARP (*poli-ADP-ribose-polmerase*) inibitori (olaprib, niraparib) in monoterapia o della combinazione Olaparib/Bevacizumab nel mantenimento dopo risposta (parziale o completa) a trattamento chemioterapico di I linea *platinum based,* garantendo un beneficio statisticamente significativo in PFS rispetto al placebo in donne affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato (FIGO III-IV). Ognuno di questi farmaci ha ottenuto la rimborsabilità in una popolazione differente in linea con quella inclusa nei rispettivi studi registrativi. Nelle pazienti con mutazione BRCA1/2 (germinale o somatica), il trattamento di mantenimento prevede l'utilizzo degli inibitori di PARP: Olaparib (24 mesi) o Niraparib (36 mesi) da selezionare in base alle caratteristiche cliniche (istologia endometrioide e/o sierosa di alto grado), alle comorbidità, alle tossicità residue ed alla presenza di malattia residua post chirurgia. In Italia l'indicazione di Olaparib è nel mantenimento per 2 anni in donne affette da tumori sierosi ed endometrioidi di alto grado con mutazione dei geni BRCA 1 e 2 (germinale o somatica) dopo risposta (completa o parziale) a chemioterapia di I linea alla luce dei dati di riduzione del rischio di recidiva o morte rispetto al placebo pari a circa il 70% (HR 0.3; mPFS 13.8 mesi vs *not reached*) e ad un vantaggio in OS clinicamente significativo anche se non statisticamente significativo (HR 0.55 95% CI, da 0,40 a 0,76; P = 0,0004). In questo *subset* clinico il farmaco ha ritardato la comparsa di recidiva al punto che a 7 anni, il 67,0% dei pazienti trattate con olaparib rispetto al 46,5% dei pazienti trattati con placebo era vivo e il 45,3% rispetto al 20,6%, rispettivamente erano libere da recidiva. Olaparib è da considerare come farmaco di scelta in caso di istologia sierosa G3 e mutazione BRCA alla luce di questi dati.

Sulla linea del precedente trial anche Niraparib ha ottenuto l'approvazione da parte di AIFA come terapia di mantenimento (dose 200 o 300mg per os/die) in tutte le pazienti con tumore ovarico sieroso o endometrioide di alto grado in stadio avanzato (FIGO III-IV) con residuo post chirurgia in risposta parziale o completa ad un trattamento chemioterapico *platinum based* di prima linea indipendentemente dalla presenza di mutazione BRCA o di un HRd (*Homologous Recombination deficiency*) alla luce dei dati emersi dallo studio PRIMA/ENGOT OV26. L'utilizzo del Niraparib rispetto al placebo è stato associato ad un vantaggio statisticamente significativo in mPFS di 5.6

mesi (13.8 *vs* 8.2 mesi; HR 0.62, 0.50-0.76) in tutte le pazienti. Tuttavia, nelle donne affette da tumori HRd, incluse pazienti con mutazione somatica di BRCA il vantaggio è nettamente superiore raggiungendo una differenza netta di 11.5 mesi (21.9 *vs* 10.4 mesi; HR 0.43, 0.31-0.59) rispetto al placebo. Niraparib rappresenta, ad oggi, un'alternativa ad Olaparib nelle pazienti BRCA mutate ed una valida alternativa nelle pazienti con tumore HRd per beneficio in mPFS duraturo nel tempo in entrambi i casi in presenza di risposta alla chemioterapia valutabile, o nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante.

Quanto alle pazienti con tumori HR *proficients* (HRp) Niraparib è riuscito ad ottenere in queste donne una riduzione del rischio di recidiva o morte rispetto al placebo non trascurabile ma di entità inferiore (32%; HR 0.68). Per tale condizione nelle pazienti *HRp* la scelta tra Bevacizumab e niraparib deve essere effettuata, in accordo con la paziente, valutando molteplici fattori e considerando che: i due farmaci hanno un profilo di tollerabilità differente, Bevacizumab performa bene in donne con neoplasie "*high risk*", in presenza di versamento (ascitico e pleurico), niraparib è rimborsato solo nei tumori ad istologia sierosa ed endometrioide G3, in pazienti con malattia residua post chirurgia valutabile per risposta al trattamento, nella altre istologie (es. mucinosa, cellule chiare) il Bevacizumab è l'unico trattamento di mantenimento disponibile. Nelle pazienti con neoplasie HRp la scelta del niraparib piuttosto che del Bevacizumab può essere considerata anche in funzione alla risposta al trattamento di prima linea o neoadiuvante (es. criteri RECIST 1.1, chemotherapy response score, CRS, KELIM™ score), optando per il PARp inibitore nelle pazienti con risposta ottimale alla chemioterapia.

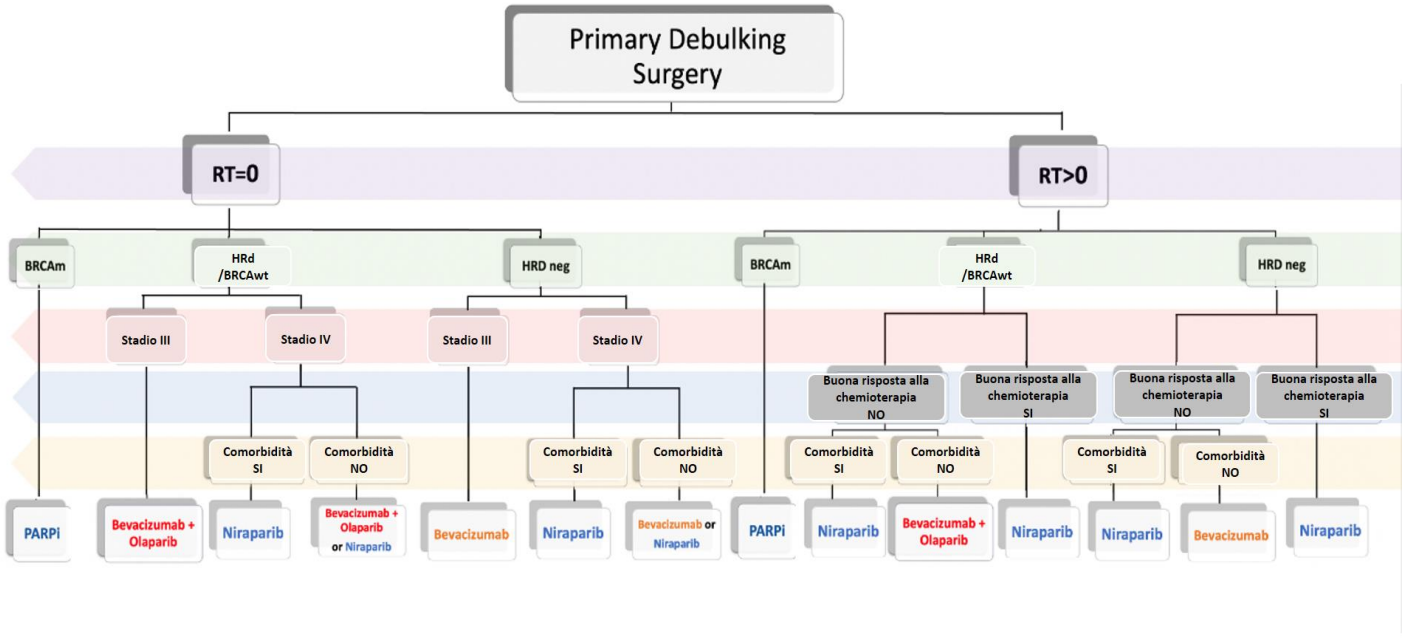
Nelle pazienti candidate a trattamento con Bevacizumab, in particolare in donne con profilo HRd esiste, oggi, un'ulteriore opzione terapeutica rappresentata dalla combinazione di Bevacizumab (15mg/kg d1 q21) con Olaparib (300mg b.i.d.) per 24 mesi nel mantenimento dopo regime di combinazione di I linea con carboplatino/ paclitaxel/ Bevacizumab.

Nello studio di fase III PAOLA1 i risultati hanno mostrato che Olaparib in combinazione con Bevacizumab ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 41% e migliorato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) con una mediana di 22.1 mesi rispetto ai 16.6 mesi nelle pazienti trattate con Bevacizumab in monoterapia (HR 0,59; IC 95%: 0,49-0,72; $p < 0,0001$). Dall'analisi per sottogruppi è emerso che, anche in questo trial, la popolazione che si avvantaggia di più della combinazione rispetto al solo Bevacizumab è quella delle pazienti con mutazione BRCA e HRd (mPFS di 37.2 mesi; HR 0.31 e 0.33). L'aggiunta di Olaparib al Bevacizumab, invece, ha mostrato un effetto quasi nullo nel sottogruppo HRp o con stato dell'HRR non noto (mPFS di 16.9 mesi vs 16 mesi; HR 0.31 e 0.33) al punto che la combo ha ottenuto approvazione europea nel

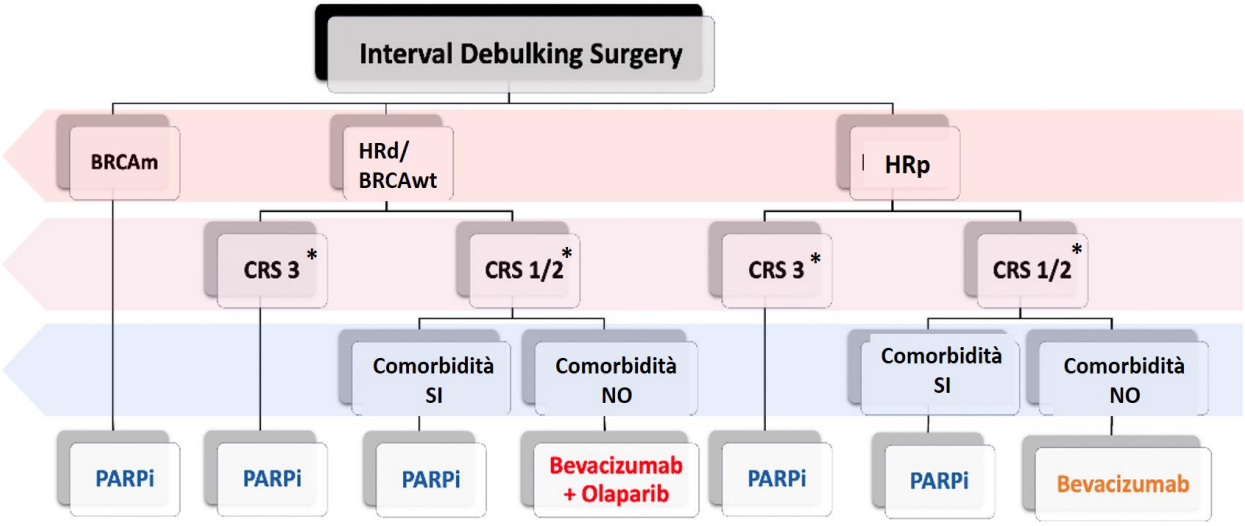
sottogruppo di pazienti HRd e rimborsabilità da parte di AIFA esclusivamente BRCA wild type HRd.

Questi dati supportano l'ipotesi dell'effetto sinergico di Olaparib e Bevacizumab nelle pazienti BRCA mutate e con HRd sottolineando l'importanza dello stato di HRd quale nuovo fattore prognostico e predittivo di risposta agli inibitori di PARP.

Algoritmo di trattamento della terapia di mantenimento di prima linea in pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a chirurgia citoriduttiva primaria.



Algoritmo di trattamento della terapia di mantenimento di prima linea in pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia d'intervallo.



* Chemotherapy response score

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA OVARICA

Nonostante il miglior approccio terapeutico in *upfront*, il tasso di recidive del carcinoma ovarico nei due anni successivi al termine della chemioterapia di I linea resta costantemente elevato (70-80%). Dai dati emersi nel *follow up* dei trials clinici registrativi, l'utilizzo dei PARP inibitori (PARPi) e del Bevacizumab come mantenimento in prima linea ha sicuramente impattato favorevolmente sui tassi di ripresa di malattia, ritardando la comparsa di recidiva. Tuttavia è da considerare che negli ultimi anni molti farmaci utilizzati nel trattamento della recidiva sono stati anticipati in prima linea determinando inevitabilmente una modifica dell'algoritmo di trattamento utilizzato quotidianamente nella pratica clinica. In particolare nel *setting* delle pazienti BRCA mutate, la popolazione di donne recidivate dopo trattamento con PARPi è portatrice di neoplasie con un profilo clinico e molecolare del tutto nuovo e misconosciuto, spesso associato a resistenza ai trattamenti successivi.

Storicamente la scelta di un trattamento di seconda linea utilizzava come unico parametro di valutazione il *Platinum Free Interval* (PFI), ovvero l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva. Le pazienti recidivate venivano, pertanto, 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). Le pazienti, appartenenti alle singole categorie ricevevano un trattamento analogo, senza considerare caratteristiche individuali. Attualmente sappiamo che la resistenza al platino non è una variabile categorica e che, pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante per la scelta di un trattamento di II linea, altri sono i fattori (es. tumore-correlati; paziente correlati; trattamenti pregressi) che devono influenzare le decisioni terapeutiche. Questo concetto è stato totalmente integrato nell'algoritmo di trattamento della recidiva di carcinoma ovarico nelle nuove linee guida europee nel corso dell'ultima Consensus dell'European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) in cui: si preferisce parlare di intervallo libero da trattamento (*Treatment Free Interval Platinum*; TFIp) piuttosto che PFI e si suddividono le pazienti recidivate in quelle responsive al platino, potenzialmente candidate ad un ritrattamento e quelle non eleggibili per tale terapia.

Alla categoria di **pazienti non eleggibili a ritrattamento con platino** appartengono: donne che hanno sviluppato ipersensibilità al farmaco (es. cisplatino o carboplatino), quelle con comorbidità che controindichino trattamento con platino-derivati (es. scarsa clearance della creatinina), quelle con PFI < 6 mesi. In questo *subset*, al di fuori di trials clinici la chemioterapia convenzionale ha

efficacia limitata con tassi risposte obiettive pari a circa il 20-30%. La monochemioterapia è da prediligere alla poli-chemioterapia essendo per lo più orientata al controllo dei sintomi. Gli agenti chemioterapici in indicazione con *outcomes* sovrapponibili sono: **topotecan**, **doxorubicina liposomiale peghilata (DLP)**, **gemcitabina**, **paclitaxel settimanale, etoposide, vinorelbina, ciclofosfamide orale**. Inoltre, per pazienti non in grado di tollerare trattamenti chemioterapici un'ulteriore opzione disponibile è quella di agenti ormonali come: **tamoxifene**; **megestrolo acetato** o **inibitori dell'aromatasi** (es. anastrozolo, letrozolo), che diventano di riferimento nelle pazienti con tumori sierosi di basso grado. La scelta di un trattamento piuttosto che un altro deve adattarsi alle caratteristiche della paziente, alle comorbidità, considerare la tollerabilità e le tossicità residue ai trattamenti precedenti. Pur avendo il bevacizumab ottenuto l'approvazione da parte di FDA e EMA in combinazione con topotecano o paclitaxel settimanale per aver offerto un vantaggio in mPFS rispetto alla sola chemioterapia nello studio di fase III AURELIA, l'utilizzo del farmaco è limitato ad alcuni paesi Europei, e non rimborsato in Italia, pertanto non utilizzabile nella pratica clinica.

Nelle **pazienti con PFI superiore a 6 mesi ricandidabili a platino-derivati** i dati di letteratura confermano l'indicazione ad un ritrattamento con regimi di combinazione a base di platino per 6 cicli ed eventuale successivo mantenimento con bevacizumab o PARP inibitori da selezionare in relazione al profilo mutazionale della paziente (es. BRCA mutata *vs* wild type), alle comorbidità ed alla precedente terapia di I linea. Per le pazienti non candidabili al platino per intolleranze e/o tossicità persistenti una valida opzione disponibile è rappresentata dalla combinazione **DLP** (doxorubicina liposomiale peghilata) **e Trabectedina** che nello studio di fase III OVA 301 ha dimostrato un vantaggio in OS rispetto alla sola DLP in questo sottogruppo di pazienti (con PFI 6-12 mesi) al punto da ottenere la rimborsabilità in questo *setting* clinico. I dati di letteratura suggeriscono, inoltre, una maggiore efficacia nelle pazienti portatrici di mutazione di BRCA 1 e 2. La combinazione **DLP e Trabectedina** può essere impiegata anche nelle linee successive; rappresenta, infatti, una valida ipotesi nel trattamento di III linea delle pazienti parzialmente platino-sensibili e pre-trattate con PARPi e/o bevacizumab, per le quali non vi sarebbero ulteriori terapie di mantenimento disponibili.

Nelle **pazienti che sono eleggibili al ritrattamento con platino** la scelta prevede il riutilizzo di una doppietta a base di platino (es. **carboplatino o cisplatino/paclitaxel; carboplatino-cisplatino/gemcitabina; carboplatino/DLP)**. La combinazione carboplatino/DLP ha dimostrato equiefficia rispetto alla combo carboplatino/paclitaxel, con differente profilo di tollerabilità, *topic* utile nella discussione con la paziente, soprattutto in donne che richiedono regimi non alopecizzanti. Per pazienti con Performance Status (PS) mediocre, non in condizioni cliniche da sostenere un

trattamento combinato, la monoterapia con carboplatino o cisplatino è un'opzione valida. La scelta del trattamento di II linea deve essere necessariamente adattato alla paziente considerando i precedenti trattamenti.

Nelle pazienti **platino-sensibili non pre-trattate** con terapie *target* le linee guida suggeriscono:

1. in donne BRCA mutate, HRd o BRCA *wild type* clinicamente non sintomatiche o con controindicazioni al Bevacizumab un ritrattamento con una combinazione *platinum-based* e successivo mantenimento (in caso di risposta parziale o completa) con PARP inibitori a seconda del regime di rimborsabilità (es. olaparib nelle BRCA mutate, niraparib, rucaparib nelle BRCA mutate ed *all comers*).

2. in pazienti **BRCA *wild type*** e clinicamente sintomatiche, con malattia *Bulky*, versamento pleurico o ascitico e/o con controindicazioni al trattamento con farmaci orali è consigliata la combinazione carboplatino/gemcitabina (unico regime chemioterapico approvato)/Bevacizumab seguita dalla monoterapia con l'antiangiogenico fino a progressione di malattia e/o a tossicità inaccettabile. Tale associazione ha dimostrato nello studio registrativo OCEANS di migliorare la PFS rispetto alla sola chemioterapia di circa 4 mesi (12.4 vs 8.4 mesi; HR 0.48; CI 95%: 0.39-0.61; p<0.0001).

Tale opzione è da considerare anche in **donne precedentemente esposte ai PARP inibitori**.

Un'altra opzione valida, tuttavia non rimborsata in Italia, vede il Bevacizumab associato al regime di combinazione carboplatino/DLP dimostratosi superiore in mPFS rispetto al precedente dello studio OCEANS in termini di mPFS (studio ENGOT-ov18/AGO-OVAR 2.21 mPFS 13.3 vs 11.7mesi; HR: 0.80; CI 95%: 0.68–0.96; p = 0.0128).

In pazienti **precedentemente esposte al Bevacizumab**, ma non a PARP inibitori, la scelta suggerita è costituita dal ri-trattamento con una combinazione a base di platino seguita dal mantenimento con inibitori di PARP in caso di risposta parziale o completa. La scelta del farmaco deve essere effettuata considerando che:

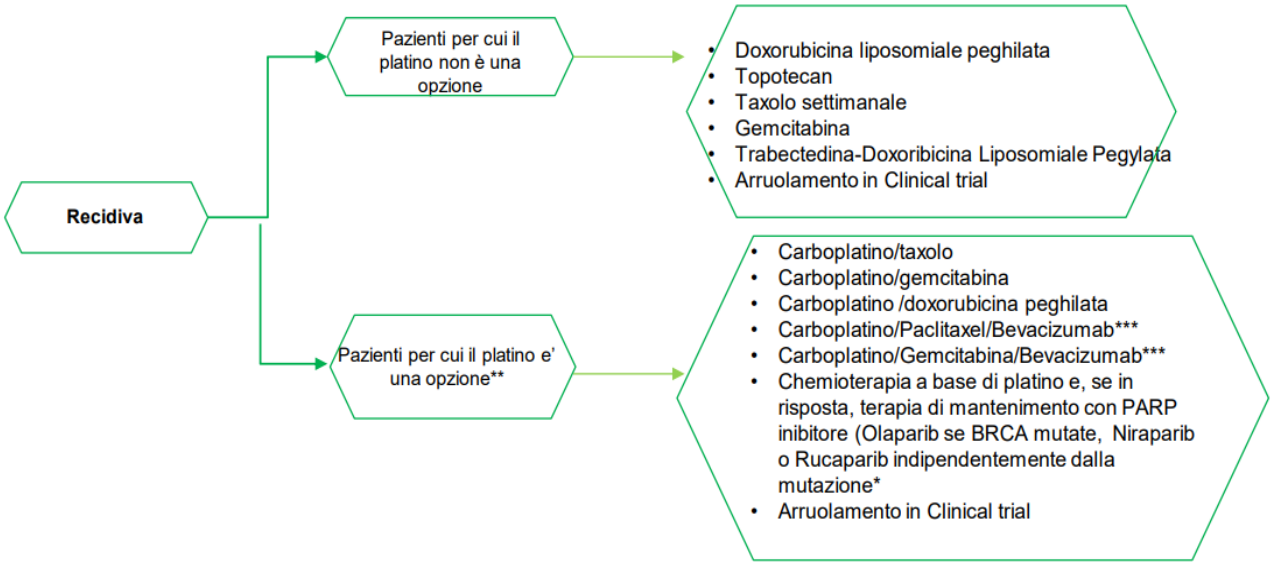
- **Olaparib** (compresse 300mg b.i.d.) ha ottenuto l'approvazione e la rimborsabilità nel mantenimento delle pazienti affette da recidiva di carcinoma ovarico sieroso di alto grado con mutazione BRCA 1/ 2 (germinale o somatica) in donne responsive a trattamento a base di platino per il beneficio di 13.6 mesi in PFS rispetto al placebo emerso nello studio di fase III SOLO 2 (19.1 mesi vs 5.5 mesi CI 95%, 16.3-25.7; HR 0.30, IC 95% 0.22-0.41; P<0.0001).
- **Niraparib** (compresse 300mg, 200mg) è approvato nella stessa categoria clinica di pazienti, ma indipendentemente dalla presenza di mutazione BRCA, pertanto, è utilizzabile nelle *all comers* con istologia sierosa ed endometrioide di alto grado nonostante il vantaggio

maggiore si riscontri nel sottogruppo di pazienti con mutazione BRCA (21 vs 5.5 mesi, HR 0.27; CI 92%= 0.17-01.144) o HRd (12.9 vs 3.8 mesi; HR 0.38; CI 95%= 0.24-0.59).

- **Rucaparib** (compresse 600mg b.i.d.) alla stregua del precedente è utilizzabile come mantenimento in pazienti con neoplasie ad istologia sierosa ed endometrioide di alto grado nello stesso *setting* indipendentemente dallo stato mutazionale nonostante nello studio registrativo (ARIEL3) il beneficio ricavato dal farmaco sia nettamente superiore nel sottogruppo di donne con mutazione somatica o germinale di BRCA (mPFS 16.6 vs 5 mesi; HR 0.23; CI 95%= 0.16-0.34) o con profilo HRd (mPFS 13.6 vs 5.4 mesi; HR 0.32; CI 95%= 0.24-0.42).

Non abbiamo, ad oggi biomarcatori molecolari in grado di predire la risposta al platino al di fuori dello status di BRCA e dell'HRd, fattori clinici devono orientare l'oncologo nella scelta dei trattamenti successivi considerando che: una comprovata resistenza al platino corrisponde ad una progressione in corso di trattamento; una resistenza attesa è corrispettiva di una precoce e sintomatica recidiva con bassa probabilità di risposta al platino successivamente. In queste situazioni, nonostante le pazienti siano state inizialmente sensibili al platino è opportuno proseguire con trattamenti standard con non platino derivati o arruolarle in trials con trattamenti innovativi.

Algoritmo di trattamento di pazienti con recidiva di carcinoma ovarico.



* Se PARPi naive

**Considerare sempre la possibilità di chirurgia di salvataggio nelle pazienti con intervallo libero da platino > 6 mesi con intento di citoriduzione completa

***bevacizumab solo se non precedentemente somministrato e paziente alla prima recidiva

ONCOGENETICA E CONTROLLI A DISTANZA

Valutazione Onco-Genetica

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA, somatico e germinale, 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.

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 PET-TC 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. 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.

CURE PALLIATIVE

La attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase di terminalità. Il sistema della ROC intende seguire il modello della simultaneous care con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC.

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente. È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapista del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti

territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

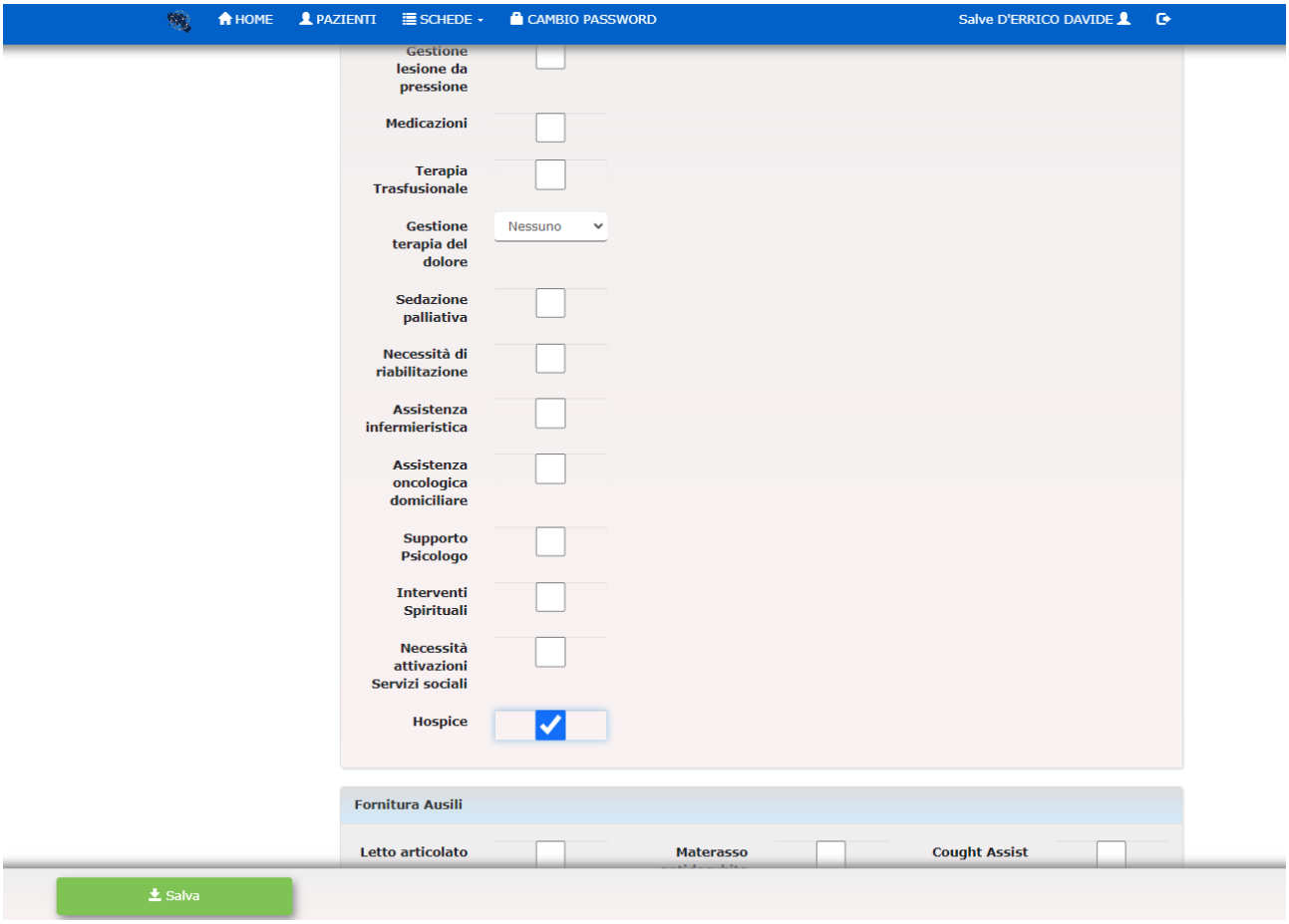
- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: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

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

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

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice



Procedura generale di funzionamento dei GOM

Le attività del GOM

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

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (DD n 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

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

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

Percorso diagnostico GOM

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

Primo contatto con il paziente

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio.

Presa in carico del paziente

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

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

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

E' cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

La riunione multidisciplinare

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM può svolgersi in presenza o in modalità telematica

Comunicazione al paziente

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

Verbali

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

Chiusura scheda - piattaforma ROC

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

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede all'inserimento delle date per gli indicatori richiesti.

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

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

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

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

Tipi di completamento: bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma. Tipi di completamento sono: **Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al**

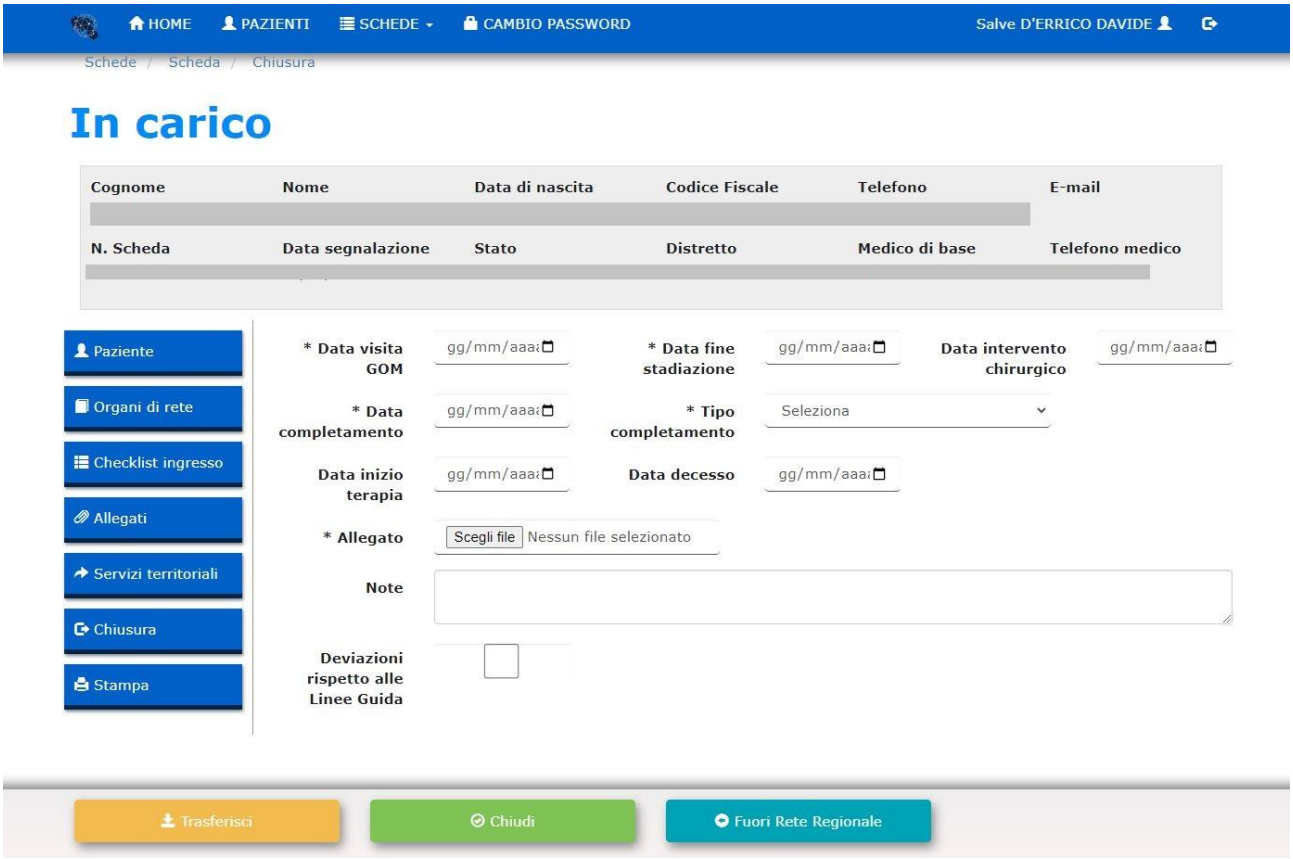
percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e **Ormonoterapia/Radioterapia**.

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

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

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM completa il campo se l' indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione



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

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in trattamento oncologico che per paziento non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, cought assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME | PAZIENTI | SCHEDE | CAMBIO PASSWORD | Salve D'ERRICO DAVIDE

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail

N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Chiusura
- Stampa

Indirizzo diverso da residenza ☐

* Data presunta dimissione gg/mm/aaa

* Relazione Servizi Scegli file Nessun file selezionato

Il paziente è metastatico ☐

Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti? ☐

Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19? ☐

Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19? ☐

Il paziente è stato vaccinato? ☐

I conviventi sono stati vaccinati? ☐

Altre infezioni in atto? ☐

Se si, specificare

Precedenti trattamenti attuati

Chirurgia	☐	Chemioterapia endovenosa	☐	Radioterapia	☐
Terapia oncologica orale	☐	Ormonoterapia	☐	Nessuno	☐

HOME | PAZIENTI | SCHEDE | CAMBIO PASSWORD | Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)

< 10 giorni	☐	< 3 mesi	☐	3- 6 mesi	☐	> 6 mesi	☐

Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi	☐	Il paziente è pianamente informato della prognosi	☐	È presente un caregiver attivo	☐

Comorbilità (barrare le comorbilità presenti)

Cardiopatia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie	☐			Cardiopatia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia	☐
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatia organica ed ischemica	☐			Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale	☐
Ipertensione arteriosa	☐	Accidenti vascolari cerebrali	☐	Vasculopatie periferiche	☐
Diabete Mellito	☐	Malattie endocrine	☐	Malattie respiratorie	☐
Piaghe da decubito	☐	Malattie epato-biliari	☐	Malattie renali	☐
Malattie osteo-articolari	☐	Malattie gastrointestinali	☐	Malnutrizione	☐
Parkinsonismi	☐	Depressione	☐	Anemia	☐
Deficit sensoriali	☐				

HOME | PAZIENTI | SCHEDE | CAMBIO PASSWORD | Salve D'ERRICO DAVIDE

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione	☐	Angoscia	☐	Anoressia	☐
Ansia	☐	Astenia/Fatica	☐	Cefalea	☐
Confusione	☐	Delirium	☐	Depressione	☐
Diarrea	☐	Disfagia	☐	Dispepsia	☐
Dispnea	☐	Edemi	☐	Emorragia	☐
Febbre	☐	Insonnia	☐	Mucosite	☐
Prurito	☐	Xerostomia	☐	Stipsi	☐
Sudorazione	☐	Tosse	☐	Tremori/Mioclonie	☐
Vertigini	☐	Vomito/Nausea	☐		

Altre Problematiche

Alcolismo	☐	Tossicodipendenza	☐	Problemi psichiatrici	☐

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky: Nessuno

HOME | PAZIENTI | SCHEDE | CAMBIO PASSWORD | Salve D'ERRICO DAVIDE

SCALA ECOG

- 0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività
- 1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)
- 2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia
- 3 - Sintomatico,> 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)
- 4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)
- 5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

Nutrizione artificiale	☐
Ossigenoterapia	☐
Gestione accessi venosi già posizionati	Nessuno
Gestione Stomie	☐
Gestione incontinenza	Nessuno
Gestione catetere vescicale	☐
Gestione drenaggi	☐
Gestione lesione da pressione	☐
Medicazioni	☐
Terapia Trasfusionale	☐
Gestione terapia del dolore	Nessuno
Sedazione palliativa	☐
Necessità di riabilitazione	☐
Assistenza infermieristica	☐
Assistenza oncologica domiciliare	☐
Supporto Psicologo	☐
Interventi Spirituali	☐
Necessità attivazioni Servizi sociali	☐

HOME | PAZIENTI | SCHEDE | CAMBIO PASSWORD | Salve D'ERRICO DAVIDE

Fornitura Ausili

Letto articolato	☐	Materasso antidecubito	☐	Cought Assist	☐
Ventilazione meccanica a lungo termine	☐	Deambulatore	☐	Comunicatore	☐

Rete Cardioncologca (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologicia grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura b**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura c**).

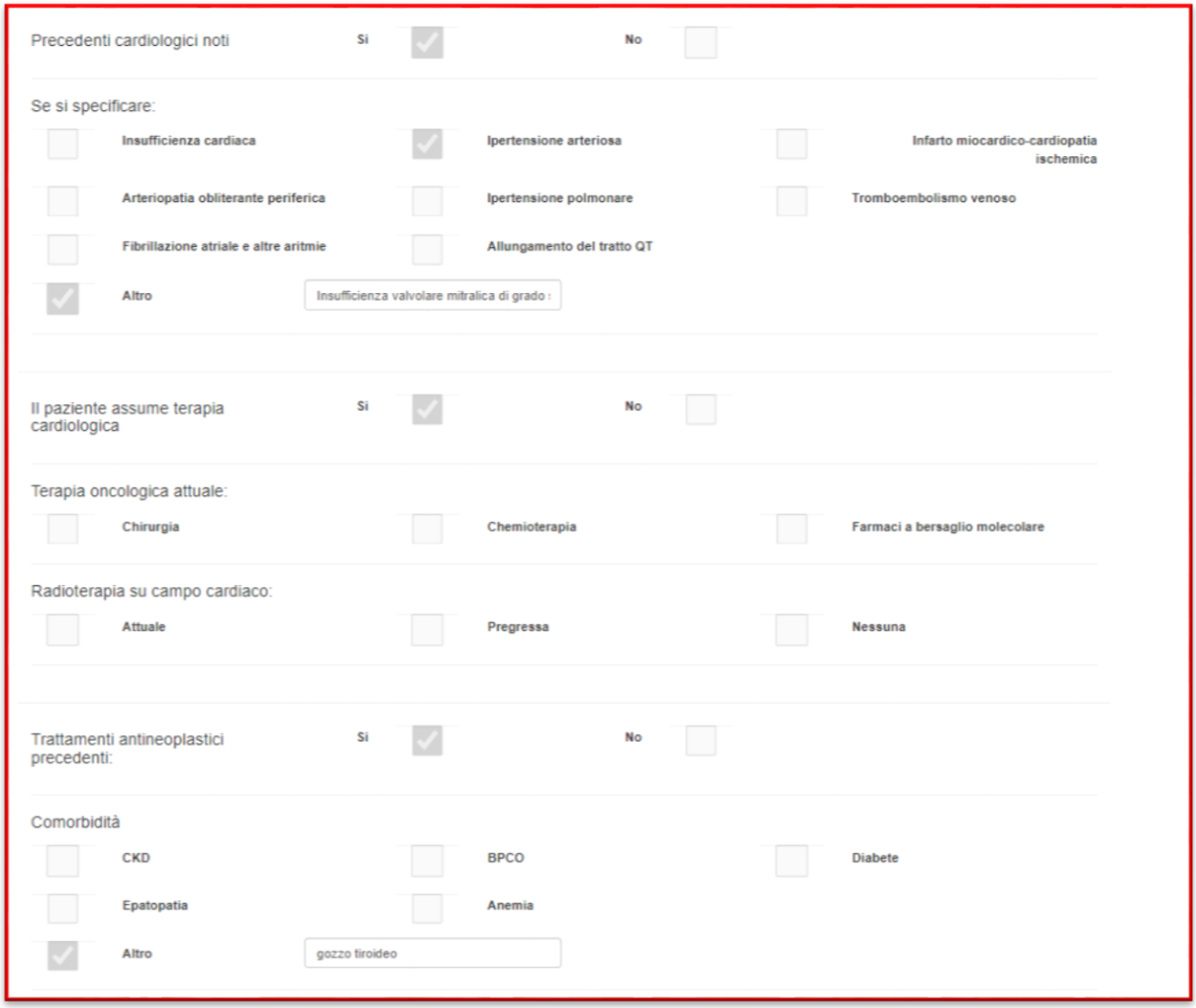
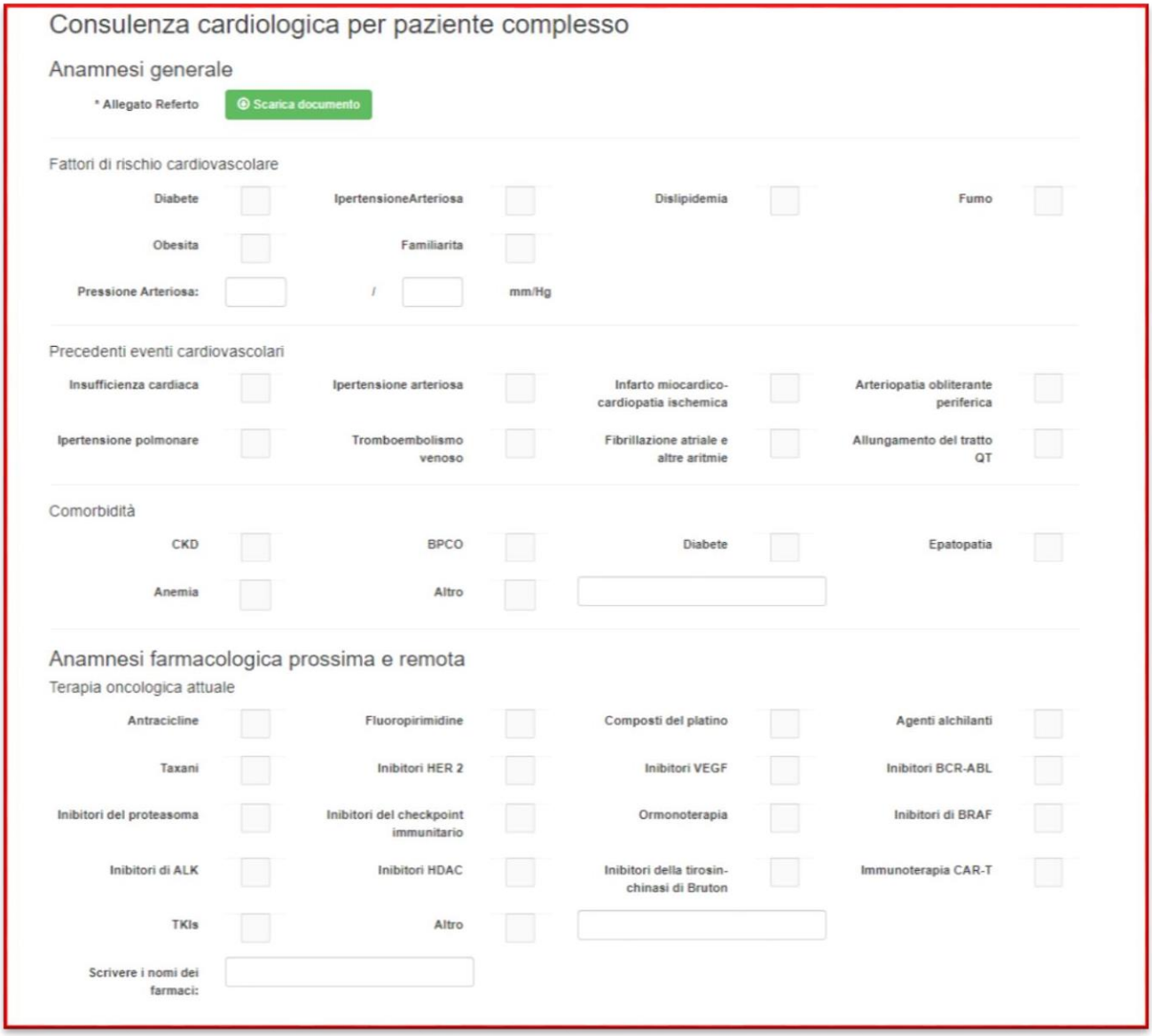


Figura b



Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto — Scarica documento

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete | IpertensioneArteriosa | Dislipidemia | Fumo

Obesita | Familiarita

Pressione Arteriosa: / mm/Hg

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca | Ipertensione arteriosa | Infarto miocardico-cardiopatia ischemica | Arteriopatia obliterante periferica

Ipertensione polmonare | Tromboembolismo venoso | Fibrillazione atriale e altre aritmie | Allungamento del tratto QT

Comorbidità

CKD | BPCO | Diabete | Epatopatia

Anemia | Altro

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline | Fluoropirimidine | Composti del platino | Agenti alchilanti

Taxani | Inibitori HER 2 | Inibitori VEGF | Inibitori BCR-ABL

Inibitori del proteasoma | Inibitori del checkpoint immunitario | Ormonoterapia | Inibitori di BRAF

Inibitori di ALK | Inibitori HDAC | Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton | Immunoterapia CAR-T

TKIs | Altro

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura c

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la

richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

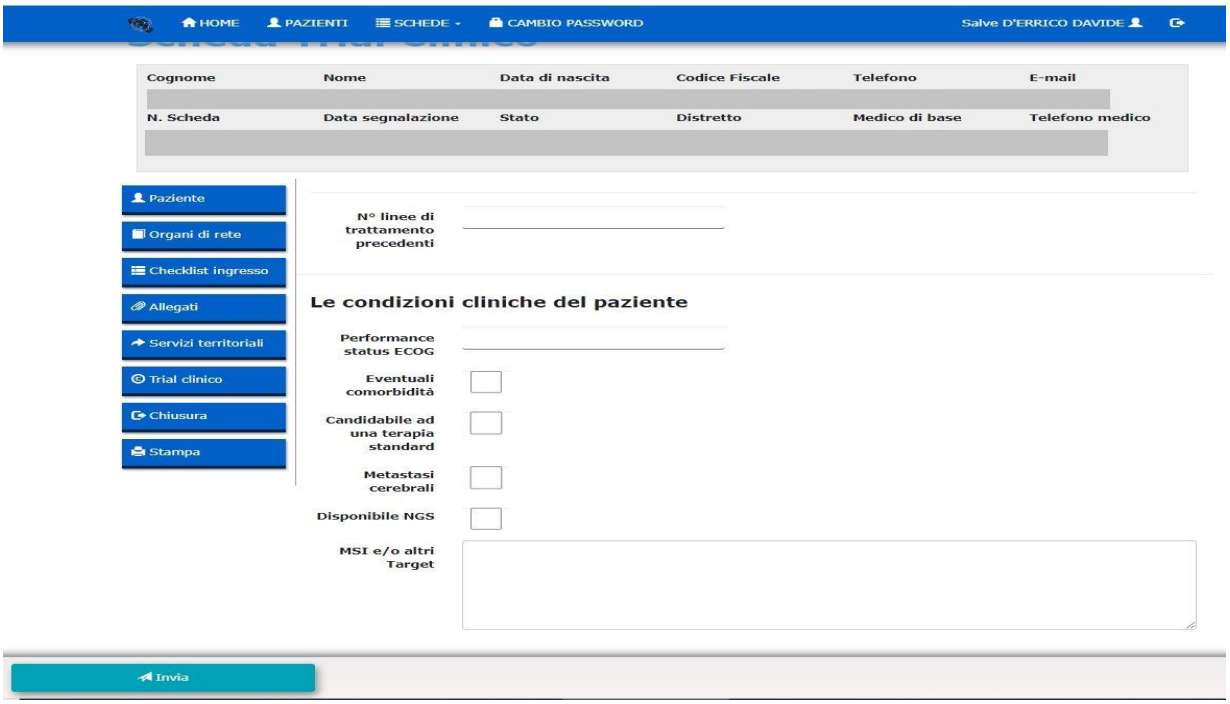
La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono**:** A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli



RETE ONCOLOGICA CAMPANA

Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

I centri MTB in Regione attualmente attivi sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d'Aragona e Moscati (Avellino).

Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC

Struttura richiedente		
Nome Paziente		
Cognome Paziente		
Data Nascita (gg/mm/aa)		
Sesso	☐ M	☐
Etnia ☐ Caucasica	☐ Asia orientale	☐ Altro:
Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)		

Criteri di Eleggibilità	
Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)	**SI** ☐ **NO** ☐
Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)	**SI** ☐ **NO** ☐
Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un'aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS.	**SI** ☐ **NO** ☐

Disponibilità di materiale biologico	
Disponibilità di campione biologico alla diagnosi	**SI** ☐ **NO** ☐
Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati)	**SI** ☐ **NO** ☐

Patologia
Sede Tumore Primitivo
Istologia
Sedi malattia

Intervento chirurgico su primitivo	**SI** ☐ **NO** ☐
Il paziente presenta comorbidità	**SI** ☐ **NO** ☐
Se si, indicare quali:	☐ ☐
Si tratta di un paziente Naïve	**SI** ☐ **NO** ☐

Ruolo dei Medici di Medina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai dei Medici di Medina Generale MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall' ASL e dal

Distretto di afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loroassistito da parte del territorio.

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

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	S. C. Cecere, S. Pignata, M. Orditura, E. Rossi, , E Iannaccone, C. Scaffa, M. Malzoni, C. De Angelis, C. Ferrara, S. Pepe
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. OspedaleSanta Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai

	referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)

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

PDTA Ovaio	- Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa)) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica di provvedere quanto prima a definire chiaramente i criteri di accesso e di cooperazione nella ROC delle organizzazioni di volontariato nelle UU.OO.CC di onco-ematologia e nelle strutture di Hospice, e/o nei percorsi di Cure Palliative, ai sensi dell'Accordo Stato Regioni del 17/04/2019 - Si auspica che venga effettuata ove indicato la valutazione dell'oncofertilità da parte dei due centri campani autorizzati - Per favorire l'ideazione di questi percorsi assistenziali, la Rete Oncologica Campana