

RESPONSABILE SCIENTIFICO
Prof.ssa Rossana Berardi

PROPOSTA DI UN

modelPDTA

per la gestione delle pazienti affette da
NEOPLASIA OVARICA



PROPOSTA DI UN

modelPDTA

per la gestione delle pazienti affette da
NEOPLASIA OVARICA

GRUPPO DI LAVORO

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Prof.ssa Rossana Berardi

Professore Ordinario di Oncologia
Università Politecnica delle Marche
Direttrice Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

Prof.ssa Rossana Berardi**Prof. Andrea Ciavattini**

Professore Ordinario Ginecologica e Ostetricia
Università Politecnica delle Marche
Direttore SOD Clinica Ostetrica e Ginecologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Dott. Roberto Papa

Dirigente Medico
Direzione Medica Ospedaliera
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona

Dott.ssa Rosa Rita Silva

Direttore S.C. Oncologia Medica
ASUR Marche AV2 Fabriano
Direttore Dipartimento Specialità Mediche
AV2 ASUR Marche

RESPONSABILE TECNICO-METODOLOGICO

Dott. Roberto Papa

GRUPPO DI LAVORO TECNICO-METODOLOGICO

Dott.ssa Lucia Bastianelli

Medico in Formazione Specialistica
Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica
Università Politecnica delle Marche, Ancona
Direttore: Prof.ssa Rossana Berardi

Dott. Giovanni Delli Carpini

Dirigente Medico SOD Clinica Ostetrica e Ginecologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Dott.ssa Elena Maccaroni

Dirigente Medico
Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona
Direttore: Prof.ssa Rossana Berardi

Dott. Valerio Mattia Scandali

Dirigente Medico
Direzione Medica Ospedaliera
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona

GRUPPO MULTIDISCIPLINARE PER LA GESTIONE DELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE OVARICO

A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona

Dott.ssa Francesca Bianchi

Dirigente Biologo
Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Rossana Berardi

Dott. Luca Burroni

Dirigente SOD Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona

Dott.ssa Francesca Catucci

Dirigente Medico
Radiologia Pediatrica e Specialistica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Andrea Giovagnoni

Dott.ssa Manuela De Vivo

Dirigente Medico
Radiologia Pediatrica e Specialistica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Andrea Giovagnoni

Prof. Andrea Giovagnoni

Dirigente Dipartimento di Radiologia
Ospedali Riuniti Torrette-Lancisi-Salesi
Università Politecnica Marche, Ancona

Dott.ssa Gaia Goteri

Professore associato in Anatomia Patologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Marina Scarpelli

Dott.ssa Alessandra Pagliacci

Dirigente Medico
Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Rossana Berardi

Dott. Massimiliano Rimini

Dirigente Medico
Chirurgia D'Urgenza
Direttore: Dott. Paolo Ruscelli

Dott. Paolo Ruscelli

Dirigente SOD Chirurgia D'Urgenza
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Dott. Dimitrios Tsirogliou

Dirigente Medico
Clinica Ginecologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Andrea Ciavattini

Dott.ssa Lisa Vicenzi

Dirigente Medico
SOD Radioterapia
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore F.F.: Dott.ssa Giovanna Mantello

Dott.ssa Laura Zepponi

Dirigente Medico
Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Rossana Berardi

Dott. Antonio Zizzi

Dirigente Biologo
SOD Anatomia Patologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona
Direttore: Prof. Marina Scarpelli

GRUPPO DI LAVORO MARCHIGIANO PER IL MODEL PDTA PER LE PAZIENTI AFFETTE DA NEOPLASIA OVARICA

OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA

Prof.ssa Rossana Berardi

Professore Ordinario di Oncologia
Università Politecnica delle Marche
Direttrice Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Prof. Andrea Ciavattini

Professore Ordinario Ginecologica e Ostetricia
Università Politecnica delle Marche
Direttore SOD Clinica Ostetrica e Ginecologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Dott. Giovanni Delli Carpini

Dirigente Medico SOD Clinica Ostetrica
e Ginecologica
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

Dott.ssa Elena Maccaroni

Dirigente Medico Clinica Oncologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti,
Umberto I - G.M. Lancisi - G. Salesi, Ancona
Direttore: Prof.ssa Rossana Berardi

Dott. Paolo Ruscelli

Dirigente SOD Chirurgia D'Urgenza
Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti
Umberto I - GM Lancisi - G Salesi, Ancona

AREA VASTA 1

Dott. Leone Condemi

Dirigente U.O.C. Ginecologia e Ostetricia
Ospedale di Urbino
Area Vasta 1 - ASUR Marche

Stefania Guarino

Dirigente ASUR Marche
AV1 U.O Oncologia
Ospedale Santa Maria della Misericordia Urbino

AREA VASTA 2

Dott. Gianluca Grechi

Dirigente SC Ostetricia Ginecologia
Area Vasta 2 - Ospedale di Jesi
ASUR Marche

Dott. Mario Massacesi

Dirigente FF U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia
Ospedale di Senigallia
Area Vasta 2 - ASUR Marche

Dott. Massimo Marcellini

Dirigente Medico
UOSD Terapia Medica Oncologia
Ospedale di Senigallia
Area Vasta 2 - ASUR Marche

Dott. Mobi Safi

Dirigente ASUR Marche
AV2 UOSD Medicina Oncologica
Ospedale Carlo Urbani Jesi (AN)

Dott.ssa Rosa Rita Silva

Dirigente S.C. ONCOLOGIA MEDICA
ASUR Marche AV2 Fabriano
Dirigente Dipartimento Specialità Mediche AV2
ASUR Marche

Dott. Augusto Verzelli

Dirigente UOC Chirurgia Generale
AV2 - ASUR Marche
Ospedale Engles Profili Fabriano (AN)

AREA VASTA 3

Dott. Giovanni Benedetti

Dirigente UOSD Oncologia
Ospedale di Civitanova
Area Vasta 3 - ASUR Marche

Dott.ssa Benedetta Ferretti

Responsabile UOSD Oncologia
San Severino Marche-Camerino (Mc)
Area Vasta 3-ASUR Marche
Ospedale San Severino Marche (Mc)

Dott. Mauro Pelagalli

Dirigente UOC Ginecologia e Ostetricia
Ospedale di Civitanova Marche (MC)
Asur Marche - Area Vasta 3

Dott.sa Rita Traini

Dirigente Medico U.O.C. Ginecologia e Ostetricia
Area Vasta 3 Civitanova Marche (MC)

Dott.ssa Lorena Verdecchia

Dirigente Medico UOSD Oncologia
Ospedale di Civitanova Marche (MC)
Area Vasta 3 - ASUR Marche

AREA VASTA 4

Dott. Renato Bissonni

Dirigente Medico U.O.C. Oncologia
Ospedale A. Murri
A. V. 4 Fermo

AREA VASTA 5

Dott. Giorgio De Signoribus

Già Direttore
AV5 San Benedetto Tronto-Ascoli Piceno

AZIENDA MARCHE NORD

Dott. Rodolfo Mattioli

Dirigente UOC Oncologia
AO Ospedali Riuniti Marche Nord

Dott. Paolo Alessandrini

Dirigente UOC Oncologia
AO Ospedali Riuniti Marche Nord

Dott.ssa Raffaella Bracci

Dirigente UOC Oncologia
AO Ospedali Riuniti Marche Nord

Dott. Claudio Cicoli

Dirigente UOC Ostetricia e Ginecologia
AO Ospedali Riuniti Marche Nord

Dott. Alberto Patriti

Dirigente UOC Chirurgia
AO Ospedali Riuniti Marche Nord

Sommario

PROPOSTA DI UN

modelPDTA per la gestione delle pazienti affette da NEOPLASIA OVARICA

8	INTRODUZIONE
11	METODOLOGIA APPLICATA
13	DIAGRAMMI DI FLUSSO PER LA MAPPATURA DEL PROCESSO DI GESTIONE CLINICO ASSISTENZIALE
13	MAPPATURA DI PROCESSO FASE DIAGNOSTICA
14	PROCESS MAPPING - MALATTIA STADIO INIZIALE
15	PROCESS MAPPING - MALATTIA STADIO AVANZATO
16	PROCESS MAPPING - TUMORI BORDERLINE
17	MAPPATURA DI PROCESSO - MALATTIA RECIDIVATA
18	CRITERI DI FUNZIONAMENTO DELLA RETE E ACCREDITAMENTO DEGLI HUB PER IL GESTIONE DELLA PAZIENTE AFFETTA DA CARCINOMA OVARICO
	RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO
21	Fase diagnostica
22	Gestione del paziente
24	Trattamento chirurgico
38	Terapia Medica
55	Test Genetico
57	IL RUOLO DEL PAZIENTE
59	SISTEMA DI MONITORAGGIO (Criteri - Indicatori - Standard)
60	Allegato 1 Counselling e test genetico BRCA
62	Allegato 2 Attività del Centro ad Alta Specializzazione di Riferimento Regionale di Genetica Oncologica "Prof. Riccardo Cellerino"
63	Appendice Elenco delle raccomandazioni reperite dalla letteratura per ogni specifica fase di gestione del paziente e relativo collegamento con il PDTA
76	Appendice Good Practice Point (GPP)
78	Bibliografia

INTRODUZIONE

Rossana Berardi

Clinica Oncologica, AOU Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche

CENNI EPIDEMIOLOGICI E CARATTERISTICHE GENERALI DEL CARCINOMA OVARICO

Il carcinoma dell'ovaio rappresenta il 3% di tutte le neoplasie femminili, con circa 5200 nuove diagnosi in Italia nel 2018 (dati AIRTUM – Associazione Italiana Registri Tumori - 2018). Nei Paesi industrializzati esso costituisce la quarta causa di morte per neoplasia nel sesso femminile e negli ultimi anni si è registrato un aumento di incidenza, stimata intorno a 17 casi su 100.000 per anno, con una mortalità di 12/100.000 per anno. Relativamente all'età di insorgenza, l'80-90% dei tumori ovarici insorge in donne di età compresa tra i 20 ed i 65 anni.

Le forme epiteliali rappresentano il 95% di tutti i carcinomi dell'ovaio. Esse costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie, con differenti caratteristiche istologiche e biologiche. Generalmente le neoplasie ovariche hanno un esordio con una sintomatologia aspecifica e tardiva e nell'80% circa dei casi, per questo al momento della diagnosi, la malattia si trova in stadio avanzato (stadio III-IV). A ciò contribuisce anche il fatto che ad oggi non si hanno ancora a disposizione procedure diagnostiche di screening o per una diagnosi precoce di malattia.

DIAGNOSI E STADIAZIONE

Il sospetto diagnostico di carcinoma ovarico può avvenire in corso di visita ginecologica con il riscontro ecografico incidentale di una massa pelvica. Tuttavia, più frequentemente l'esordio è rappresentato da sintomi e segni caratteristici della malattia in stadio avanzato, dovuti alla presenza della massa pelvica associata a sintomi da compressione quali disturbi urinari, stipsi, dolore pelvico, presenza di distensione addominale. Per arrivare alla diagnosi clinica sono necessari ulteriori approfondimenti. In prima istanza, l'esecuzione di ecografia transvaginale ed il dosaggio ematico dei marcatori tumorali, quali CA125, CEA, Ca 19.9, HE-4. A completamento della stadiazione pre-chirurgica è necessaria un'accurata valutazione dell'estensione della neoplasia mediante TC Torace/Addome. In casi selezionati potrebbe essere utile l'esecuzione di PET/TC per identificare le pazienti che potrebbero beneficiare di una citoriduzione chirurgica ottimale. Per poter effettuare diagnosi di carcinoma dell'ovaio si prendono in considerazione i sopracitati elementi, anche se la certezza della diagnosi si ottiene tramite valutazione anatomopatologica su una porzione di tessuto prelevata mediante laparotomia o laparoscopia o in casi particolari tramite biopsie mirate.

La chirurgia è elemento imprescindibile per la diagnosi e la stadiazione. La stadiazione patologica delle neoplasie ovariche è basata sul sistema classificativo FIGO, che contempla la distinzione in stadi sulla base dell'estensione della neoplasia a livello locale o a distanza. La chirurgia primaria va quindi eseguita secondo tempi ben stabiliti (dalle linee guida redatte dal Gynaecological Group dell'EORTC). L'esame istologico sul pezzo operatorio deve specificare l'istotipo tumorale secondo la Classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che distingue forme benigne, borderline e maligne (WHO 2014). I carcinomi ovarici sono suddivisi nei seguenti istotipi: sierosi (di basso e alto grado), mucinosi, a cellule chiare ed endometrioidi. La corretta definizione anatomo-patologica diventa dirimente per delineare il successivo iter terapeutico.

Sebbene l'85% dei tumori ovarici sia di tipo sporadico, è possibile riconoscere circa il 10% di tumori a carattere familiare e circa il 5% a carattere ereditario. Il concetto di familiarità indica la presenza di uno stesso tumore in più membri della stessa famiglia, non necessariamente per via di alterazioni sotto il profilo genetico, ma anche per la condivisione di fattori ambientali o stili di vita. Per ereditarietà invece si intende una situazione in cui si è in possesso di una singola alterazione genetica, presente a livello "costituzionale" (in tutte le cellule dell'individuo), che viene ereditata da uno o entrambi i genitori. La mutazione genetica ereditaria non dà alla paziente la certezza di ammalarsi, ma conferisce maggior probabilità di sviluppare un certo tipo di neoplasia. All'interno della stessa famiglia non sempre si riscontra lo stesso tipo di tumore con la possibile insorgenza di condizioni sindromiche caratterizzate da tipologie tumorali diverse. Si parla, quindi, di predisposizione all'insorgenza della neoplasia in più parenti della stessa famiglia (AGGREGAZIONE) e appartenenti a generazioni successive (VERTICALITÀ). Lo sviluppo della neoplasia avviene in più giovane età rispetto alla popolazione generale (PRECOCITÀ), l'età di insorgenza diminuisce da una generazione a quella successiva (ANTICIPAZIONE) e se originano da organi pari, i tumori ereditari tendono ad essere bilaterali.

BRCA1 e BRCA2 sono i geni maggiormente implicati nell'insorgenza del carcinoma ovarico ereditario, ma numerosi altri geni mutati conferiscono una maggior suscettibilità allo sviluppo del tumore.

Se nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio è del 1,4%, nelle pazienti con BRCA1 mutato sale al 39% ed è del 11-17% nelle pazienti con BRCA2 mutato.

Più del 10% delle pazienti affette da carcinoma ovarico presenta una mutazione a carico dei geni BRCA, sia essa germinale, o meno frequentemente somatica. Questo gruppo di pazienti potrebbe beneficiare maggiormente, rispetto alle pazienti senza mutazione BRCA, dell'utilizzo di una classe di farmaci denominati PARP inibitori.

È essenziale dunque che al momento della diagnosi il test per la valutazione dello stato mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2 venga proposto a tutte le pazienti (eccetto quelle affette dall'istotipomucinoso e da tumore borderline) con carcinoma ovarico, delle tube o primitivo peritoneale.

TERAPIA DELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA OVARICO

La chirurgia riveste un ruolo fondamentale nella fase diagnostica e all'interno del percorso terapeutico. Nelle donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale la chirurgia radicale potrebbe essere curativa. Il rischio di recidiva è comunque del 25-30%, pertanto anche negli stadi precoci nella maggior parte dei casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante (regime a base di platino per 6 cicli). La chirurgia citoriduttiva ottimale in prima istanza riveste altresì un ruolo cruciale anche nelle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato. Infatti, il residuo tumorale dopo l'intervento chirurgico rappresenta uno dei principali fattori prognostici nelle pazienti affette da carcinoma ovarico e correla con la sopravvivenza globale e libera da malattia.

Ad oggi il trattamento chemioterapico a base di carboplatino e paclitaxel rappresenta lo schema di riferimento sia nel trattamento adiuvante che in quello di prima linea, a cui può essere valutata l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-angiogenetico bevacizumab in associazione alla chemioterapia e successivamente come terapia di mantenimento nelle pazienti in stadio FIGO IIIB-IV.

Tra gli agenti a bersaglio molecolare ad oggi disponibili per il trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico, oltre al bevacizumab, che può essere utilizzato sia in aggiunta al trattamento chemioterapico di prima linea che nella seconda linea qualora non sia stato utilizzato precedentemente, è disponibile la classe dei PARP inibitori, olaparib, niraparib e rucaparib. Essi hanno dimostrato efficacia come terapia di mantenimento nelle pazienti con mutazione BRCA accertata ed in risposta a terapia a base di platino ed in misura minore anche nelle pazienti in risposta al platino indipendentemente dallo stato mutazionale.

In caso di recidiva di malattia, nella scelta dei regimi da utilizzare vanno considerati come importanti fattori per decidere il successivo trattamento, il tempo trascorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Progression Free Interval - PFI), lo stato mutazionale BRCA, l'idoneità o meno della paziente a ricevere di nuovo un trattamento a base di platino.

CURE PALLIATIVE

Con il termine cure palliative si intende l'insieme di tutti i trattamenti e i servizi sanitari volti al supporto del paziente oncologico e del suo caregiver. Le pazienti che ricevono questo tipo di interventi di supporto presentano un vantaggio in termini di qualità di vita percepita, una minor incidenza di ansia, di alterazione del tono dell'umore e di sintomi quali nausea e vomito nonché una migliore gestione del dolore.

È quindi fondamentale che la terapia di supporto sia concomitante e integrata con il trattamento oncologico attivo.

Nelle varie fasi della malattia le esigenze assistenziali e di supporto variano notevolmente. In generale, lo spettro degli interventi e delle cure di supporto comprende la gestione dei sintomi (dalla diagnosi alle varie fasi del trattamento), il sostegno psicologico del paziente e dei familiari, la gestione dei trattamenti di fine vita.

Ogni membro del team multidisciplinare svolge quindi un ruolo determinante nell'ambito delle cure palliative, poiché è necessaria una valutazione regolare di tutte le eventuali esigenze del paziente ed una condivisione delle stesse anche con il caregiver.

L'IMPORTANZA DELLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

Il percorso diagnostico e terapeutico delle pazienti affette da carcinoma ovarico è complesso e richiede una stretta collaborazione tra i vari specialisti che prendono in carico la paziente con questa diagnosi. Il team multidisciplinare pianifica e condivide la strategia diagnostica e terapeutica ottimale per le pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico.

L'assistenza multidisciplinare si basa su cinque principi fondamentali:

1. un approccio di squadra;
2. comunicazione tra i membri del team;
3. accesso a tutte le opzioni terapeutiche garantito per tutte le pazienti, indipendentemente dalla lontananza geografica o dalle dimensioni dell'istituto;
4. fornitura di assistenza in conformità con gli standard/ percorso concordati;
5. coinvolgimento delle pazienti nelle decisioni sulla loro cura.

Gli specialisti che fanno parte del team multidisciplinare appartengono a diverse discipline diagnostiche, terapeutiche e di supporto. Essi si riuniscono (personalmente o in forma di tele/videoconferenza) con regolare periodicità per pianificare diagnosi e/o terapie per ogni singolo paziente, ciascuno contribuendo con la propria specifica competenza. La gestione da parte del team multidisciplinare consente pertanto la creazione di una strategia condivisa che presuppone la comunicazione ed il coordinamento diretto tra i vari specialisti. Ciascuna paziente avrà quindi automatico accesso a tutte le migliori opzioni terapeutiche, nel rispetto degli standard condivisi e del percorso prestabilito.

IL MODELLO PER LA RETE DEL CARCINOMA OVARICO (HUB AND SPOKE)

Vista la complessità della gestione delle pazienti con carcinoma ovarico, è fondamentale la costruzione di un percorso definito e standardizzato. Il modello organizzativo proposto, in accordo con quanto previsto dalle linee guida, è quello Hub and Spoke, che prevede la concentrazione della casistica più complessa o che necessita di interventi più articolati in uno o più centri di riferimento a livello regionale (Hub). L'attività dell'Hub è integrata, attraverso connessioni funzionali con quella dei centri periferici (Spoke). Al centro di riferimento afferiscono i casi più complessi, ai quali è possibile garantire uno standard di cura ottimale per la presenza di tecnologie avanzate e per l'expertise degli specialisti che operano nel Centro. Nelle sedi Spoke si ha accesso alle terapie farmacologiche ed agli interventi meno complessi, sulla base delle indicazioni e degli standard diagnostico-terapeutici definiti in un'ottica di rete.

RAZIONALE DEL DOCUMENTO

Ai fini di un'ottimale gestione delle pazienti affette da neoplasie ovariche è fondamentale la creazione di un team multidisciplinare che attraverso discussione collegiale possa definire il più opportuno iter diagnostico-terapeutico delle pazienti. Per questo motivo, con il contributo degli specialisti che fanno parte del team multidisciplinare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria degli Ospedali Riuniti di Ancona è stato realizzato questo documento che rappresenta una proposta di model PDTA (percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale) per le pazienti affette da carcinoma ovarico, con l'obiettivo di individuare il migliore iter per la presa in carico globale delle pazienti affette da questa neoplasia. Il PDTA prevede un'organizzazione efficiente ed in linea con gli standard di cura nazionali e internazionali, garantendo altresì l'utilizzo appropriato delle risorse diagnostiche e terapeutiche disponibili. Questa proposta è stata condivisa con i Colleghi Oncologi, Ginecologi, Chirurghi Generali marchigiani che si occupano della patologia, nonché con le associazioni di pazienti Loto Onlus (<http://www.lotonlus.org/>) e aBRCAdaBRA (<http://www.abrcadabra.it/>) e potrà essere sottoposta a un percorso progressivo di ulteriore condivisione con gli ulteriori stakeholder coinvolti (altri professionisti sanitari che operano nel settore in ambito regionale, management, ecc.) al fine di poter rappresentare il model PDTA sulle neoplasie ovariche della regione Marche.

METODOLOGIA APPLICATA

A cura del Dott. Roberto Papa

L'European Pathway Association (EPA) ha da tempo distinto i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) in due macrocategorie: i Model Pathway e gli Operative Pathway. I primi sono relativi a percorsi diagnostico terapeutici caratterizzati da una prospettiva sovra aziendale (regionale/nazionale/internazionale) non specifica dell'organizzazione, mentre i secondi riguardano la reale rappresentazione di percorsi a livello locale in base alle risorse e alle competenze disponibili. Come conseguenza logica della classificazione EPA deriva che i model pathway possono essere utilizzati come piattaforma su cui realizzare in un secondo momento i PDTA operativi a livello locale.

Il presente documento è stato quindi realizzato con lo scopo di individuare un model PDTA per la gestione delle pazienti affette da neoplasia ovarica.

Di seguito sono mostrati gli step relativi alla metodologia applicata per la realizzazione del model PDTA:

STEP 1

Selezione del problema di salute (gestione del carcinoma ovarico) e individuazione del gruppo di esperti

- > Al fine di garantire la validità clinica e la praticabilità del percorso, è stato coinvolto in ogni fase del progetto un autorevole gruppo di esperti. Il gruppo è stato costantemente affiancato da un team di supporto metodologico che ha fornito tutti gli strumenti per il buon funzionamento del gruppo.

STEP 2

Individuazione delle Best Practice al fine di estrarre le raccomandazioni da inserire nel model PDTA

- > Con l'obiettivo di identificare le buone pratiche da inserire nel documento è stata condotta una revisione della letteratura mirata ad individuare le Linee Guida (LG) di riferimento.
- > In caso di assenza di prove di efficacia nelle LG selezionate, rispetto a specifici argomenti o del rilievo di evidenze più aggiornate, ai partecipanti è stata data la possibilità di fornire eventuali raccomandazioni aggiuntive provenienti da altri documenti integrativi di buona qualità (Position Paper e Review) o, in alternativa, di produrre specifiche raccomandazioni indicate come GPP (GoodPractice Point).
- > Le referenze dei documenti reperiti dal gruppo di esperti sono riportate in Appendice al presente documento.

STEP 3

Applicazione della tecnica Delphi (RAND corporation) modificata al fine di valutare la rilevanza delle raccomandazioni reperite e condividerne l'inserimento nel presente documento

- > Il gruppo di esperti è stato quindi coinvolto nella valutazione delle raccomandazioni selezionate esprimendo un giudizio di rilevanza mediante tecnica Delphi (RAND UCLA), modificata dal gruppo di supporto metodologico. Il RAND UCLA è un metodo pratico strutturato per ottenere opinioni su questioni specifiche da parte di un gruppo di esperti che costituisce il gruppo di valutazione ed è stato opportunamente modificato per gli scopi del presente progetto.
- > I componenti del gruppo hanno valutato le raccomandazioni estratte dai documenti reperiti attraverso più round, dove ogni round è stato definito in base al feedback della precedente valutazione.
- > A tutti i componenti del gruppo, è stata fornita una matrice in formato Excel contenente le raccomandazioni estratte dalle linee guida, con l'obiettivo di valutare la rilevanza delle buone pratiche selezionate secondo il seguente schema:
Prima valutazione di rilevanza:
 valutazione individuale, da parte di ogni membro del gruppo, per ciascuna raccomandazione proposta. Il giudizio è stato espresso su una scala da 1 a 9, dove 1 = sicuramente irrilevante, 9 = sicuramente rilevante. I punteggi sono stati aggregati utilizzando i valori mediani. Sono stati inclusi nel PDTA le raccomandazioni con cut off >7.
Seconda valutazione di rilevanza (con possibilità di confronto in gruppo):
 valutazione dei giudizi intermedi (fascia 4-6.9). I partecipanti hanno ricevuto un report che illustrava per ogni raccomandazione i risultati della prima valutazione. La discussione si è concentrata quindi sulle aree di disaccordo emerse.

Analisi dei risultati:

sono stati giudicati "in accordo" gli scenari i cui giudizi sono caduti in una qualunque delle tre "regioni" del punteggio, corrispondenti ai tre livelli di valutazione con un consenso del 75% delle valutazioni.

STEP 4

Selezione definitiva degli Interventi Chiave (IC) come prodotto delle raccomandazioni selezionate

> Le raccomandazioni valutate sono state quindi "tradotte" in Interventi Chiave (IC). Per ogni IC è stata inclusa una dettagliata descrizione del rationale, che identifica il motivo per cui diventa cruciale l'effettuazione dell'attività (illustrando l'impatto atteso sugli esiti del paziente) e la descrizione dell'intervento come attività core da garantire al paziente stesso.

STEP 5

Aggregazione delle raccomandazioni (con i relativi IC) e collegamento alle fasi di gestione del paziente, rappresentate attraverso la mappatura del processo di gestione clinico assistenziale

> Il gruppo di lavoro ha quindi raggruppato le raccomandazioni con i relativi IC nelle diverse fasi di gestione del paziente, rappresentate in un diagramma di flusso relativo alla gestione clinico-assistenziale. Sono state quindi numerate tutte le forme dei diagrammi di flusso al fine di collegarli alle raccomandazioni ed ai relativi interventi chiave.

STEP 6

Descrizione dettagliata delle attività core

> Gli IC sono stati ulteriormente precisati attraverso la puntuale definizione delle attività "core" da includere all'interno dei PDTA operativi, in quanto declinazione di prove di efficacia di buona qualità, valutate da un gruppo di esperti che ne ha anche stimato la rilevanza. La ragione di questo ulteriore livello di definizione risiede nella necessità di contestualizzare con maggior dettaglio le specifiche attività operative da inserire in un piano di cura realizzato a livello locale (PDTA operativo) secondo una logica progressiva.

> In questo modo le attività core nei PDTA operativi rispondono ad una serie di criteri:

- Essendo collegate alle raccomandazioni e agli IC possono essere ulteriormente ricondotte ad altre attività core (un esempio in questo senso potrebbe essere l'individuazione di più attività core che possono essere integrate in una fase specifica di gestione del paziente).
- Le attività core quasi sempre richiedono di essere effettuate da uno specifico membro del team clinico assistenziale (medico, infermiere, farmacista etc.) e questa informazione diventa assolutamente necessaria nei PDTA operativi.
- Le attività core necessitano di essere effettuate in uno specifico momento del percorso di cura o in una specifica fase (ad esempio durante la preparazione del paziente ad un trattamento terapeutico o durante la fase di dimissione da un ricovero per acuti).

STEP 7

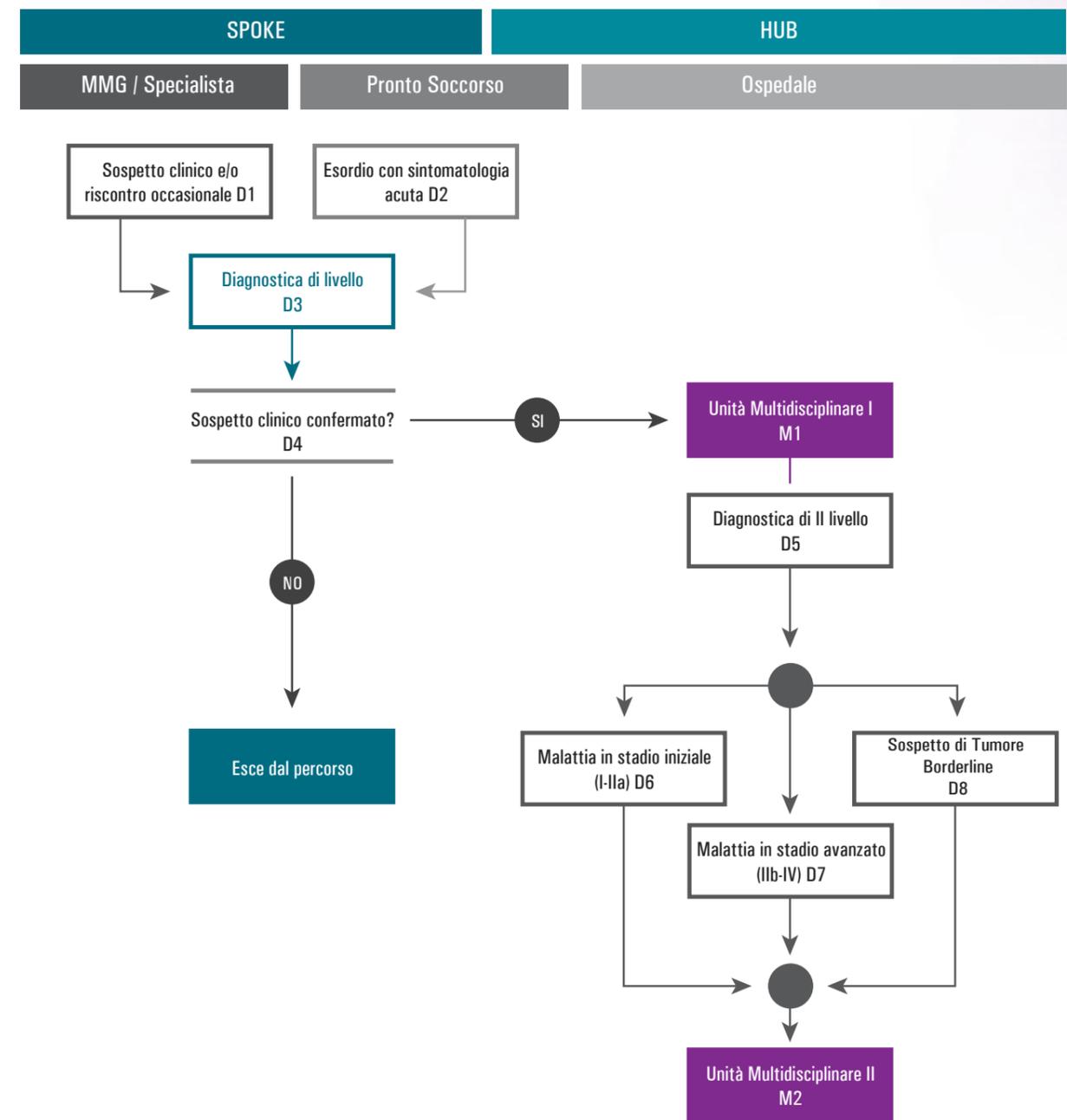
Traduzione delle raccomandazioni in un set di indicatori di processo e di esito con i relativi standard

> La selezione degli indicatori per il monitoraggio del PDTA è stata subordinata ad una ricerca della letteratura finalizzata a reperire misure di processo e di esito all'interno di documenti di buona qualità provenienti da siti istituzionali nazionali ed internazionali;

> Nella specifica Sezione del presente documento è riportato l'elenco degli indicatori di processo ed esito con referenza bibliografica e relativi standard.

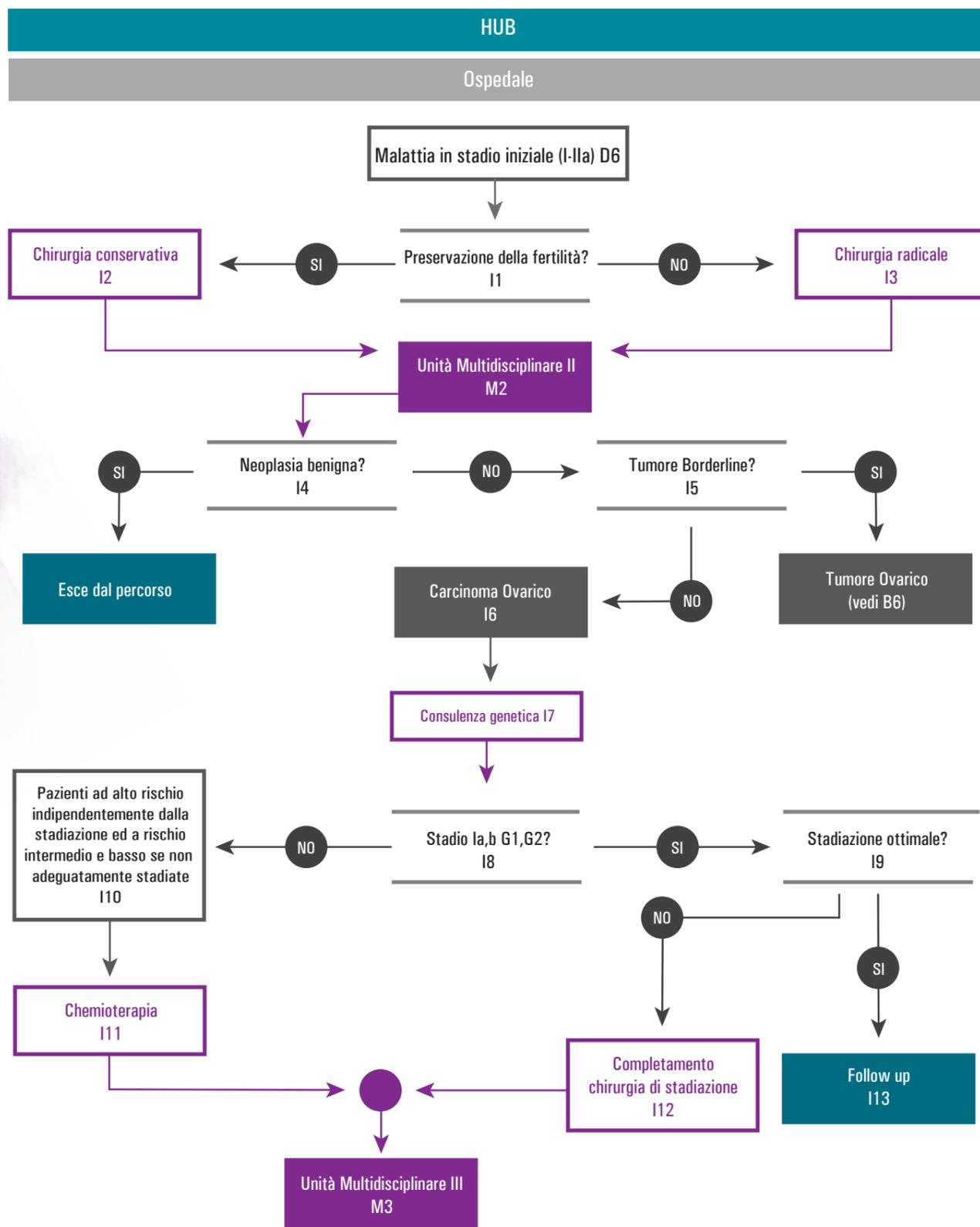
DIAGRAMMI DI FLUSSO PER LA MAPPATURA DEL PROCESSO DI GESTIONE CLINICO ASSISTENZIALE

FASE DIAGNOSTICA



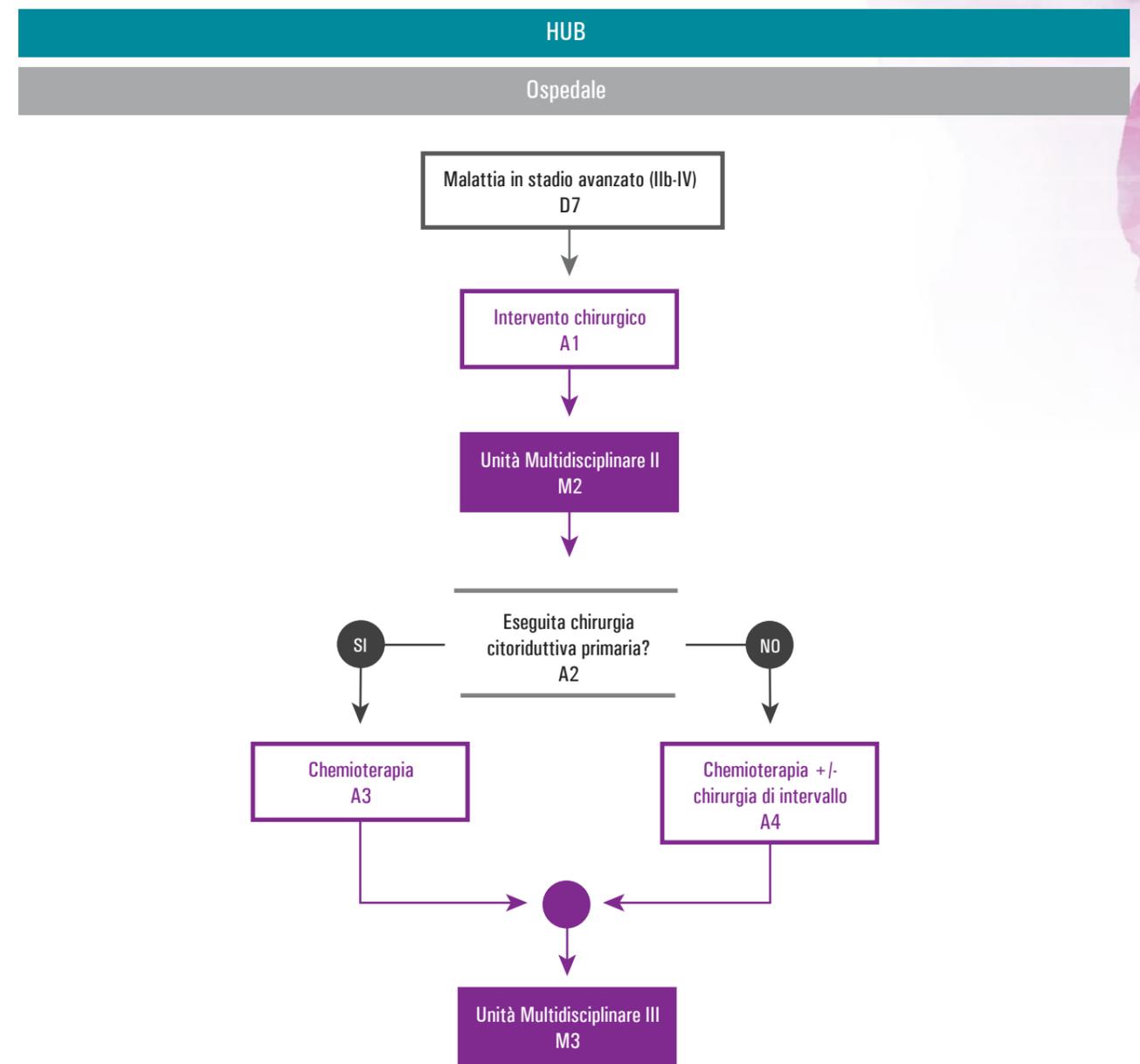
PROCESS MAPPING MALATTIA STADIO INIZIALE

Gestione della malattia in stadio iniziale (I e IIa sec. FIGO)



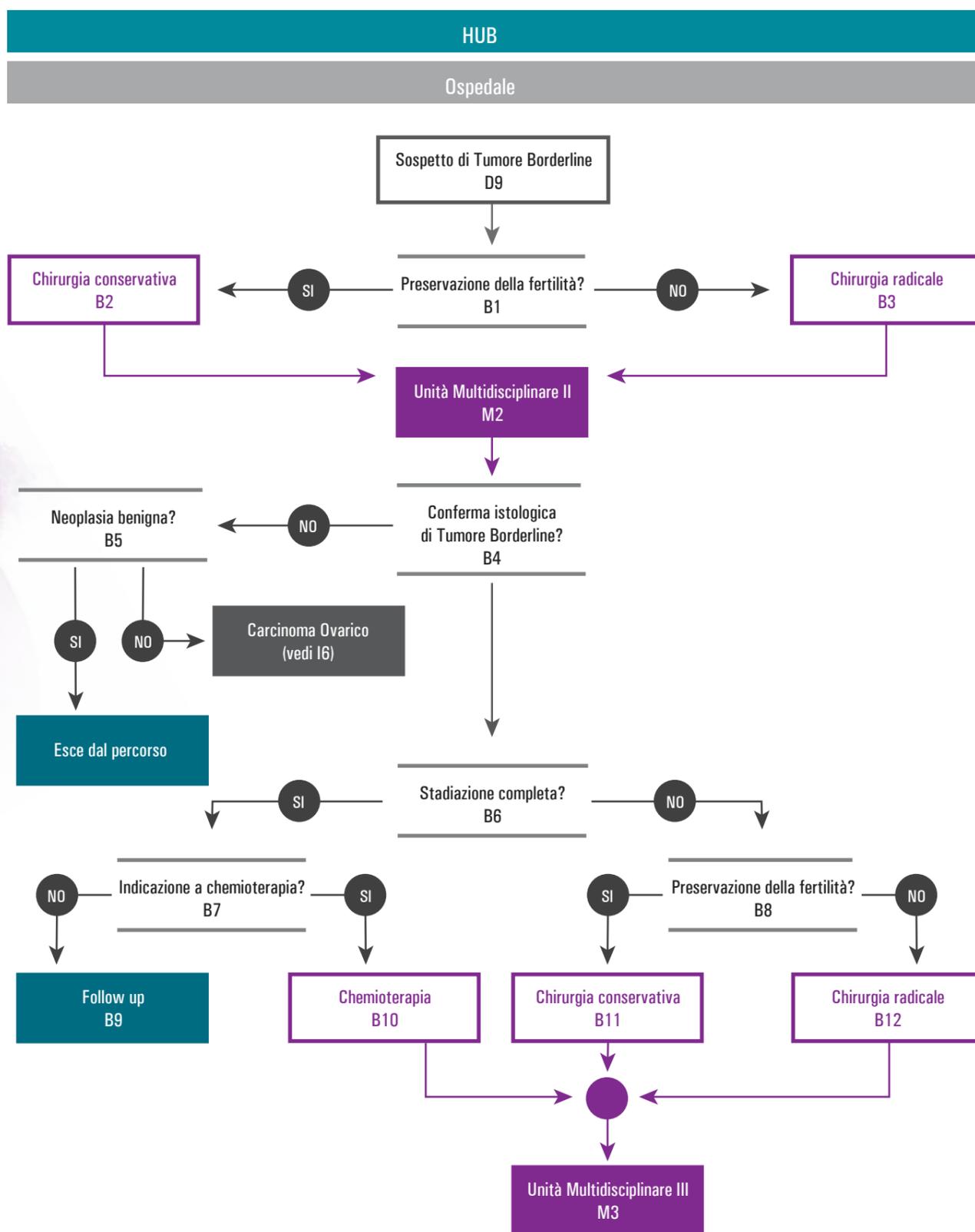
PROCESS MAPPING MALATTIA STADIO AVANZATO

Gestione della malattia in stadio avanzato (IIb-IV sec. FIGO)



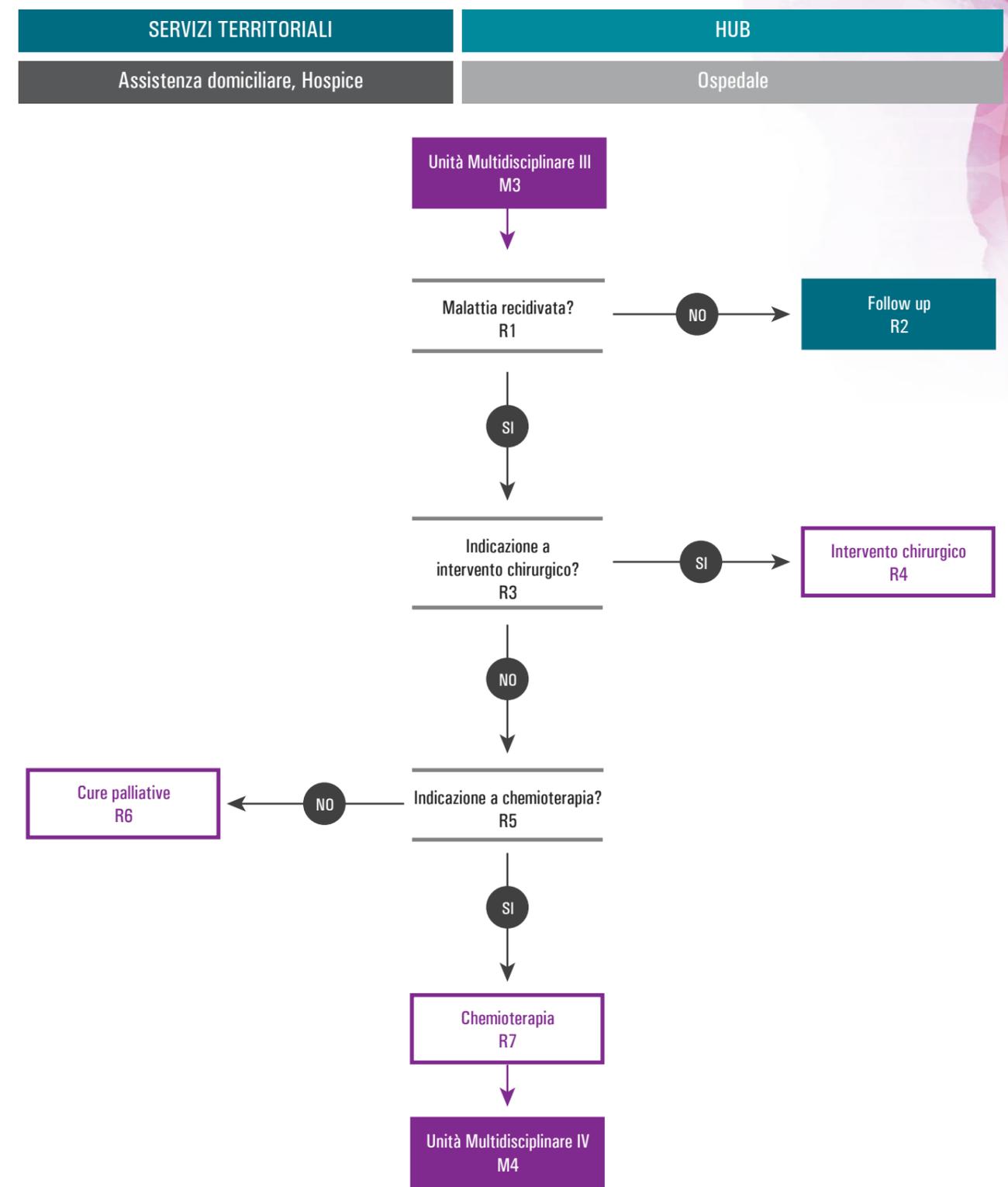
PROCESS MAPPING TUMORI BORDERLINE

Gestione dei Tumori Borderline



PROCESS MAPPING MALATTIA RECIDIVATA

Gestione della malattia recidivata



CRITERI DI FUNZIONAMENTO DELLA RETE E ACCREDITAMENTO DEGLI HUB PER LA GESTIONE DELLA PAZIENTE AFFETTA DA CARCINOMA OVARICO

Rossana Berardi, Andrea Ciavattini, Rosa Rita Silva

INTRODUZIONE (IL CCCN MARCHIGIANO)

Il Comprehensive Cancer Center Network (CCCN) è un modello di rete oncologica gestito da un'autorità centrale (centro hub coordinatore) con competenze multidisciplinari, che include tutte le strutture già presenti sul territorio, con l'obiettivo di coordinare in maniera efficiente le diverse aree di esperienza: dalla prevenzione, alla cura e alla riabilitazione dei pazienti oncologici. Un CCCN permette di concentrare il numero di pazienti in ospedali "high-volume" e di fornire una cura di alto livello del carcinoma ovarico per le pazienti che vivono nell'area regionale di competenza, valorizzando le strutture presenti sul territorio; è riportato come le pazienti affette da carcinoma ovarico trattate nel contesto di un CCCN presentano un miglioramento della sopravvivenza (HR = 1.30, 95% CI = 1.15-1.47).

Il centro di riferimento del CCCN (centro hub coordinatore) deve soddisfare sia requisiti strutturali che di processo, oltre a condurre un accurato monitoraggio degli esiti, ai fini di garantire un elevato standard di cura per le pazienti con carcinoma ovarico e rappresentare un punto di riferimento per tutte le strutture presenti nell'area geografica di competenza.

REQUISITI STRUTTURALI

1. PDTA Operativo (a livello aziendale) evidence-based

caratterizzato dalla presenza di un team multidisciplinare

La gestione da parte di un team multidisciplinare è riconosciuta essere la migliore per le pazienti affette da carcinoma dell'ovaio, con una probabilità più alta di adesione a linee guida e raccomandazioni, determinando un miglioramento globale degli esiti. Un team multidisciplinare opera attraverso strumenti condivisi per la diagnosi e pianificazione del trattamento, strutturati secondo PDTA operativi a livello aziendale evidence-based.

2. Diagnostica laboratoristica avanzata

L'identificazione delle mutazioni BRCA rappresenta un fattore predittivo genotipico nel carcinoma ovarico e il centro hub coordinatore deve avere la possibilità di eseguire il test BRCA in tutte le donne con neoplasia epiteliale ovarica non mucinosa e non *borderline* su tessuto neoplastico o su campione di sangue.

Il test ha un ruolo anche nella prevenzione, in quanto permette di identificare i pazienti portatori di mutazioni BRCA, dopo accurata consulenza genetica eseguita in strutture specializzate.

3. Diagnostica strumentale avanzata

Le tecniche di diagnostica strumentale avanzata (TAC, PET-TC, RMN) si rendono necessarie presso il centro hub coordinatore nella fase diagnostica preoperatoria, in quanto forniscono informazioni predittive per la citoriducibilità. La PET-TC sembra essere più accurata della TAC nella stadiazione prechirurgica nei casi dubbi e la sua integrazione con la laparoscopia diagnostica potrebbe identificare in maniera più efficace le pazienti con possibilità di chirurgia citoriduttrice primaria.

4. Strutture complementari

La presenza di un'unità di terapia intensiva è un requisito essenziale in fase post-chirurgica, in quanto le pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato possono necessitare di interventi chirurgici estesi che necessitano di una gestione intensiva. Tale struttura può rendersi inoltre necessaria in caso di eventi acuti all'esordio o in caso di complicanze in corso di trattamento medico, follow-up o recidiva di malattia.

REQUISITI DI PROCESSO

1. Volumi di attività

La possibilità di essere trattate presso centri ad alto volume di attività rappresenta un fattore predittivo di miglioramento della sopravvivenza, di aumentata probabilità di citoriduzione, ridotta mortalità ospedaliera e ridotta degenza post-operatoria per le pazienti affette da carcinoma ovarico. In questo contesto, la European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) identifica come target minimo un numero di interventi ≥ 20 , come target intermedio un numero ≥ 50 e come target ottimale un numero ≥ 100 . Si sottolinea la complessità della chirurgia per le neoplasie ovariche, che richiede molteplici competenze.

2. Tasso di resezione chirurgica completa

Le dimensioni della malattia residua post-intervento rappresentano uno dei fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza. La resezione chirurgica completa è definita dall'assenza post-intervento di lesioni macroscopiche residue dopo accurata esplorazione dell'addome. La ESGO identifica come target minimo un tasso di resezione chirurgica completa un valore $\geq 50\%$ e come target ottimale un valore $\geq 65\%$. Tali obiettivi devono essere calibrati anche rispetto ad un ragionevole rischio di complicanze e di compromissione della qualità di vita delle pazienti.

3. Formazione

La formazione continua rappresenta un requisito indispensabile per la cura delle pazienti affette da carcinoma ovarico, sia dal punto di vista clinico-assistenziale che gestionale (formazione su PDTA). Tale processo esteso a tutti gli operatori, con una particolare attenzione alla formazione del Medico di Medicina Generale (MMG) si traduce in un miglioramento complessivo dei processi diagnostici, terapeutici e assistenziali. Da considerare come fruitori di formazione anche strutture come i consultori familiari. Il centro hub coordinatore organizza eventi formativi dedicati all'aggiornamento continuo, in linea con le nuove evidenze scientifiche.

4. Ricerca

La partecipazione a protocolli di ricerca clinica contribuisce al miglioramento della qualità di cura, in quanto i pazienti ricevono più frequentemente un trattamento standardizzato e in linea con le raccomandazioni. I benefici della partecipazione a studi clinici si estendono anche ai pazienti non inclusi nei protocolli di studio, che ricevono una qualità di cura superiore alla media.

REQUISITI DI ESITO

1. Monitoraggio PDTA - conduzione audit clinici

La verifica dell'adesione al PDTA è un punto cardine del monitoraggio degli esiti per un centro hub coordinatore in quanto permette di identificare e correggere eventuali deviazioni del protocollo. L'esecuzione di audit clinici in fase pre e postoperatoria ha l'obiettivo di valutare costantemente i processi per singolo paziente, garantendo un alto standard di cura.

2. Accredimento professionale: corsi di formazione frequentati

La misura dell'accrédimento professionale si esprime in termini di quantificazione annuale della partecipazione degli operatori a eventi di formazione personale, di accredimento da parte di società scientifiche e di numero di eventi formativi organizzati dal centro hub coordinatore.

3. Numero di protocolli attivi / pubblicazioni scientifiche

La misurazione degli esiti in termini di ricerca è condotta attraverso la verifica annuale del numero di protocolli attivi presso il centro hub coordinatore e del numero di pubblicazioni scientifiche prodotte dagli operatori coinvolti.



RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO

FASE DIAGNOSTICA

RACCOMANDAZIONE 42

Dovrebbe essere effettuato un esame clinico, compresi gli esami addominali, vaginali e rettali; valutazione del seno, dell'inguine, dell'ascella e delle aree sopraclavari; auscultazione dei polmoni. **(D3)**.

RACCOMANDAZIONE 43

L'ecografia di routine pelvica (transvaginale e transaddominale) deve essere utilizzata come strumento di studio primario in qualsiasi caso di massa annessiale. **(D3)**.

RACCOMANDAZIONE 44

In caso di sospetto carcinoma dell'ovaio, o di masse indeterminate o sospette durante l'esame ecografico di routine, deve essere eseguito unimaging complementare specializzato pelvico, addominale e toracico. **(D5)**.

RACCOMANDAZIONE 45

La valutazione dei marcatori tumorali dovrebbe essere eseguita per almeno i livelli di CA 125. È stato proposto anche lo HE4. **Marcatori aggiuntivi**, tra cui AFP, hCG, LDH, CEA, CA 19-9, inhibina B o AMH, sarebbero utili in circostanze specifiche come la giovane età, o estradiolo, testosterone, immagini che suggeriscono un tumore mucinoso, non epiteliale o di origine extra-annessiale. **(D5)**.

RACCOMANDAZIONE 84

Un lavoro diagnostico con tomografia computerizzata, tomografia ad emissione di positroni, tomografia computerizzata o risonanza magnetica a risonanza magnetica di tutto il corpo ponderata per diffusione; nonché una laparoscopia diagnostica o ad ultrasuoni condotta da esaminatori esperti dovrebbero essere utilizzati per valutare l'estensione della malattia. **(D5)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Una diagnosi accurata permette di gestire al meglio il paziente e fornire un corretto indirizzo prognostico. Il riscontro alla visita ginecologica bimanuale con esplorazione rettale di una massa pelvica mono- o bilaterale, di consistenza solida o solido-cistica, spesso fissa alla pelvi, con eventuali disturbi da compressione sulle strutture pelviche (pollachiuria, stipsi, dolore pelvico) o distensione addominale, impone la necessità di eseguire una valutazione ecografica transvaginale e transaddominale, oltre ad un'accurata raccolta dell'anamnesi ed un esame obiettivo completo. Il dosaggio dei markers tumorali è di ausilio alla diagnosi (CA 125, HE4, AFP, hCG, LDH, CEA, CA 19-9, inhibin B o AMH). Le localizzazioni ovariche secondarie da altre neoplasie devono essere escluse, con eventuale esecuzione di gastroscopia e/o colonscopia. La diffusione di malattia in caso di sospetto carcinoma ovarico di stadio avanzato dovrebbe essere valutata in fase preoperatoria mediante indagini strumentali specifiche (TAC, PET-TC, o RMN).

Descrizione (Attività core)

Le pazienti con sospetto di neoplasia ovarica devono essere sottoposte ad una valutazione clinica e strumentale finalizzata alla migliore definizione diagnostica.

Riferimenti

- AIOM - Linee guida tumori dell'ovaio - Edizione 2018
 European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2017 Sep;27(7):1534-1542.
 European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer. 2016 Sep;26(7):1354-63.
 Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. J Am Coll Surg. 2015 May; 220(5):940-50.
 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RHE. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition. Lyon: IARC 2014.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



GESTIONE DEL PAZIENTE

CENTRALIZZAZIONE E QUALITÀ DI CURA

RACCOMANDAZIONE 46

Le donne con quadro clinico non di urgenza, e con sospetto cancro annessiale/peritoneale dovrebbero essere indirizzate ad uno specialista di chirurgia ginecologica. **(M1)**.

RACCOMANDAZIONE 47

È scoraggiata la chirurgia effettuata in centri a basso volume di attività e di scarsa qualità. È richiesta l'esistenza di una struttura di cure intermedie e l'accesso ad una unità di terapia intensiva. La partecipazione a studi clinici è un indicatore di qualità. **(M2)**.

RACCOMANDAZIONE 9

Le donne con un sospetto clinico di carcinoma ovarico dovrebbero essere inviate presso centri di riferimento per il trattamento della patologia, ad uno specialista in ginecologia oncologica (ginecologo oncologo con accreditamento oppure o chirurgo competente nella gestione di pazienti con neoplasie ginecologiche maligne, che occupi più del 50% della sua attività, oppure che abbia completato una fellowship). Dovrebbe essere scoraggiata la chirurgia in centri con scarsi volumi o scarsa qualità chirurgica. **(M1)**.

RACCOMANDAZIONE 81

La selezione di pazienti per la chirurgia citoreduttiva primaria o per un trattamento con neo-adiuvanti deve essere effettuata in un centro specializzato nel carcinoma ovarico in un contesto multidisciplinare (according to the ESGO Quality recommendations 2017). **(M2)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Il prerequisito principale di qualità chirurgica è il volume di attività sia dell'ospedale che dell'operatore. I pazienti trattati in ospedali ad alto volume di attività hanno una probabilità più alta di ricevere un trattamento chirurgico conforme alle linee guida e raccomandazioni (trattamento standard) rispetto ai pazienti trattati in ospedali a basso volume di attività. Gli outcome operatori (resezione chirurgica completa e complicanze) dovrebbero essere registrati e messi a confronto rispetto ai volumi di attività. I centri ad alto volume presentano più frequentemente la possibilità di accesso a strutture complementari (unità di terapia intensiva) per una gestione globale del paziente. La partecipazione a protocolli di ricerca clinica contribuisce al miglioramento della qualità di cura. I pazienti trattati in centri di ricerca ricevono più frequentemente un trattamento standard rispetto a pazienti trattati in centri che non partecipano a studi clinici. I benefici della partecipazione a studi clinici si estendono anche ai pazienti non inclusi nei protocolli di studio, che ricevono una qualità di cura superiore alla media.

Descrizione (Attività core)

I pazienti con sospetto di carcinoma ovarico devono essere inviati in centri ad alto volume di attività e gestiti da personale esperto in ginecologia oncologica.



GESTIONE DEL PAZIENTE

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

RACCOMANDAZIONE 48

Il trattamento dovrebbe essere pianificato in fase pre-operatoria da un Gruppo di lavoro multidisciplinare, dopo una valutazione finalizzata ad escludere (1) metastasi non resecabili e (2) metastasi secondarie ovariche e peritoneali originate da altra neoplasia maligna primaria quando la storia familiare, i sintomi, i segni radiologici o il rapporto Ca125/CEA sono suggestivi in tal senso. Va ottenuto il consenso informato della paziente. **(M1)**.

RACCOMANDAZIONE 49

Tutte le pazienti dovrebbero essere rivalutate dopo la chirurgia in un incontro multidisciplinare di ginecologi oncologi. **(M3)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La gestione multidisciplinare è riconosciuta essere la pratica migliore nella pianificazione del trattamento e nella cura dei pazienti oncologici. Le decisioni prese da un team multidisciplinare aderiscono più frequentemente alle linee guida rispetto a quelle prese da un singolo operatore.

Descrizione (Attività core)

La gestione delle pazienti affette da carcinoma ovarico deve essere condivisa da un team multidisciplinare dedicato all'oncologia ginecologica.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - STADIAZIONE CHIRURGICA

RACCOMANDAZIONE 1

In caso di diagnosi di neoplasia ovarica maligna si dovrebbe prendere in considerazione una stadiazione chirurgica intensiva. **(12, 13).**

RACCOMANDAZIONE 50

La laparotomia mediana è raccomandata per gestire chirurgicamente i tumori ovarici precoci. Un apparente stadio I potrebbe potenzialmente essere gestito in laparoscopia da un ginecologo oncologo con le competenze appropriate in grado di eseguire un'adeguata stadiazione chirurgica in laparoscopia. La rottura di un tumore primitivo intatto con fuoriuscita di cellule tumorali al momento della dissezione ed estrazione del campione deve essere evitata. **(12, 13, 112).**

RACCOMANDAZIONE 51

La rottura intraoperatoria di una massa annessiale non precedentemente rotta dovrebbe essere evitata. **(12, 13).**

RACCOMANDAZIONE 54

L'isterectomia totale e la salpingo-ovariectomia bilaterale sono lo standard. **(13).**

RACCOMANDAZIONE 57

È raccomandata la valutazione visiva di tutta la cavità peritoneale. **(12, 13).**

RACCOMANDAZIONE 58

È raccomandato il lavaggio peritoneale o la citologia prima della manipolazione del tumore. **(12, 13).**

RACCOMANDAZIONE 59

Quando non si trovano impianti sospetti nella pelvi, nelle aree paracoliche, e sottodiaframmatiche sono raccomandate biopsie peritoneali cieche. **(12).**

RACCOMANDAZIONE 60

È raccomandata almeno l'omentectomia infracolica. **(12, 13).**

RACCOMANDAZIONE 61

È raccomandata la rimozione bilaterale dei linfonodi pelvici e para-aortici fino al livello della vena renale (con l'eccezione dei carcinomi mucinosi espansili di stadio I). **(12, 13).**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La chirurgia ha un ruolo essenziale nella gestione del carcinoma ovarico in stadio iniziale. L'approccio chirurgico permette la definizione diagnostica definitiva e la stadiazione istologica, oltre ad avere finalità terapeutiche. L'obiettivo è la citoreduzione della malattia pelvica e la valutazione di eventuali localizzazioni occulte addominali o retroperitoneali. L'omentectomia infracolica è indicata in caso di assenza di localizzazioni evidenti; in caso di lesioni sospette è indicata l'omentectomia totale. La linfadenectomia è indicata a fini stadiativi, per candidare eventualmente le pazienti a trattamento adiuvante. In assenza di localizzazioni peritoneali macroscopiche, è indicata l'esecuzione di biopsie peritoneali a livello delle sedi peritoneali in cui è più probabile l'impianto secondario, a causa della circolazione del fluido peritoneale (docce parieto-coliche, peritoneo prevescicale, peritoneo del Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere). L'appendicectomia dovrebbe essere eseguita, in particolare in caso di coinvolgimento macroscopico o di istotipomucinoso.

Descrizione (Attività core)

Le pazienti con carcinoma ovarico in apparente stadio iniziale devono essere sottoposte a laparotomia mediana con isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica, appendicectomia, biopsie peritoneali multiple e washing peritoneale prima della manipolazione del tumore.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - COMPLETAMENTO DELLA STADIAZIONE CHIRURGICA

RACCOMANDAZIONE 2

Nel caso in cui lo stadio di malattia venisse valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, può essere presa in considerazione una ristadiazione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia. **(I12)**.

RACCOMANDAZIONE 7

La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non dovrebbe essere presa in considerazione se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale. **(I12)**.

RACCOMANDAZIONE 62

Quando un carcinoma in fase iniziale è individuato casualmente nel corso di chirurgia per una sospetta condizione benigna, è richiesta una seconda chirurgia quando la paziente non è stata ampiamente sottoposta a stadiazione. **(I12)**.

RACCOMANDAZIONE 63

Una rivalutazione all'unico scopo di effettuare un'appendicectomia non è obbligatoria anche nel caso in cui l'istologia mucinosa dell'appendice sia stata esaminata e trovata normale. **(I12)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La stadiazione chirurgica intensiva con accurata esplorazione della cavità addominale è necessaria ai fini dell'esatta definizione dello stadio di malattia e per indirizzare il successivo percorso terapeutico. In caso di precedente riscontro e descrizione di appendice normale, non è indicata la ripetizione dell'intervento chirurgico al solo fine di eseguire l'appendicectomia, anche in caso di istologia mucinosa.

Descrizione (Attività core)

In caso di diagnosi di carcinoma ovarico in seguito a pregressi interventi non completi in termini di stadiazione chirurgica, è necessario procedere al completamento della stadiazione, con l'eccezione della sola appendicectomia.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - APPROCCIO LAPAROSCOPICO

RACCOMANDAZIONE 3

La tecnica laparoscopica può essere presa in considerazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale. **(I12)**.

RACCOMANDAZIONE 56

La ristadiazione laparoscopica dovrebbe essere presa in considerazione solo se eseguibile da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme. **(I12)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Le pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica laparoscopica per carcinoma ovarico in stadio iniziale hanno un rischio ridotto di sanguinamento intraoperatorio, una ridotta degenza ospedaliera, un minor tasso di complicanze post-chirurgiche e un ridotto tempo all'inizio della chemioterapia rispetto alle pazienti sottoposte a laparotomia. I rischi di upstaging e di rottura intraoperatoria della cisti risultano confrontabili tra le due modalità chirurgiche. I tassi di sopravvivenza non differiscono tra le pazienti sottoposte a laparotomia o laparoscopia.

Descrizione (Attività core)

L'approccio laparoscopico può essere utilizzato in centri selezionati da parte di ginecologi esperti per la stadiazione chirurgica del carcinoma ovarico in stadio iniziale.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - ESAME ESTEMPORANEO

RACCOMANDAZIONE 52

La disponibilità di esame estemporaneo al congelatore può permettere di completare la necessaria valutazione chirurgica al momento della chirurgia iniziale. L'esame estemporaneo al congelatore può non essere conclusivo per cui l'esame patologico definitivo con definizione del tumore secondo la Classificazione WHO 2014 rappresenta il gold standard per la diagnosi. **(12, 13)**.

RACCOMANDAZIONE 53

In assenza di sezione congelata o in caso di sezione congelata che non consenta una definizione conclusiva, una procedura a due-step dovrebbe essere preferita. **(12, 13)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La stadiazione chirurgica sistematica di tutte le pazienti con sospetto di carcinoma ovarico in stadio iniziale permette di evitare stadiazioni incomplete ma aumenta il rischio di overtreatment chirurgico in caso di lesione benigna o borderline. L'approccio in due step riduce il rischio di overtreatment, ma può causare morbidità chirurgica e anestesiológica aggiuntive in caso di secondo intervento. L'esame estemporaneo al congelatore consente di evitare un secondo intervento in caso di diagnosi di carcinoma ovarico. Considerando i limiti dell'esame estemporaneo, le pazienti con riscontro intraoperatorio di lesione benigna o borderline potrebbero necessitare di un secondo intervento chirurgico per completare la stadiazione chirurgica se l'esame istologico definitivo mette in evidenza una lesione invasiva.

Descrizione (Attività core)

L'esame estemporaneo al congelatore può essere utilizzato al fine di completare la stadiazione chirurgica al momento del primo intervento. In caso di diagnosi all'esame definitivo di carcinoma ovarico, è necessario attuare una procedura in due tempi.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - CHIRURGIA CONSERVATIVA

RACCOMANDAZIONE 55

Nelle pazienti con malattia in stadio iniziale la chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione in associazione ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale. **(12)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

L'approccio chirurgico conservativo può essere offerto a pazienti in premenopausa che manifestino il desiderio di preservare la fertilità. Questa gestione presenta un ragionevole margine di sicurezza in pazienti con carcinoma sieroso di alto grado stadio IA o IC1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA-IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA-IC, cellule chiare IA; in caso di sottostadi o istotipi differenti la decisione deve essere individualizzata. Nel caso di pazienti con stadio IC1 circa la metà delle recidive si presenta in maniera isolata sull'ovaio controlaterale e possono quindi essere gestite con una successiva chirurgia. I tassi di ricorrenza sono più elevati in caso di stadio IC2 o IC3 ma avvengono più frequentemente in sede extra-ovarica e non sono quindi strettamente correlati con l'approccio fertility-sparing. In caso di stadio II o III, l'approccio conservativo non è indicato ed è stato riportato un alto tasso di recidiva.

Descrizione (Attività core)

Le pazienti con desiderio di preservazione della fertilità possono essere sottoposte a trattamento conservativo (annessiectomia monolaterale, conservazione dell'utero e dell'annesso controlaterale, stadiazione peritoneale e retroperitoneale) in caso di carcinoma sieroso di alto grado stadio IA o IC1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA-IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA-IC o cellule chiare IA.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO AVANZATO - CHIRURGIA CITORIDUTTIVA PRIMARIA

RACCOMANDAZIONE 64

Midline laparotomy is required to manage stage of III-IV ovarian cancers. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 10

La resezione completa di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico. L'esecuzione di chirurgia incompleta (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere scoraggiata. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 68

La chirurgia primaria è raccomandata nei pazienti che possono essere sottoposti a debulking fino a che non si elimina ogni tumore residuo con un accettabile tasso di complicanze. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 82

La resezione completa del tumore a nella chirurgia citoriduttiva iniziale è il fattore prognostico più importante per le pazienti con cancro ovarico avanzato ed è l'obiettivo principale dell'intervento chirurgico. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 11

La tecnica laparoscopica può trovare applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoriducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 13

Negli stadi avanzati, l'approccio chirurgico primario dovrebbe essere preso in considerazione, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato rischio anestesiológico (ASA), o quando la disseminazione tumorale è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale, da parte di un chirurgo esperto. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 83

Quando l'intervento chirurgico completo senza macroscopica malattia visibile appare fattibile (sia la diffusione della malattia che le condizioni generali del paziente), deve essere offerto il debulking iniziale. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 66

I criteri contrari al debulking addominale sono: > Carcinomatosi diffusa dell'intestino tenue che coinvolge parti così grandi che la resezione porterebbe alla sindrome dell'intestino corto (intestino rimanente < 1.5 m); > Coinvolgimento diffuso/infiltrazione profonda dello stomaco/duodeno (è possibile un'escissione limitata) e della testa o della parte centrale del pancreas (la coda del pancreas può essere resecata); > Coinvolgimento del tronco celiaco, delle arterie epatiche, dell'arteria gastrica sinistra (i nodi celiaci possono essere resecati). **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 85

I pazienti non sono candidati alla chirurgia primaria, se è presente, tra gli altri fattori, la seguente diffusione della malattia: > Diffusa infiltrazione profonda della radice del mesentere dell'intestino tenue; > Carcinomatosi diffusa

del piccolo intestino che coinvolge parti così grandi che la resezione porterebbe alla sindrome dell'intestino corto (intestino residuo < 1.5 m); > Coinvolgimento diffuso/infiltrazione profonda dello stomaco/duodeno, della testa o della parte centrale del pancreas; > Coinvolgimento del tronco celiaco, delle arterie epatiche, dell'arteria gastrica sinistra; > Metastasi epatiche parenchimali centrali o multisegmentali; > Metastasi di un parenchimali multipli (preferibilmente istologicamente provate); > Linfonodi non resecabili; > Metastasi cerebrali. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 67

La malattia metastatica (stadio IVB) può essere resecabile. Metastasi epatiche parenchimali centrali o multisegmentali, metastasi polmonari parenchimali multiple (preferibilmente istologicamente provate), metastasi linfonodali non resecabili e metastasi cerebrali multiple non sono resecabili. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 69

Il rapporto rischio/beneficio è a favore della chirurgia primaria quando: > Non esiste un'estensione del tumore non resecabile > Un debulking completo senza residui di tumore sembra fattibile con una morbilità ragionevole, tenendo conto dello stato del paziente. Le decisioni sono individualizzate e basate su parametri multipli. > La paziente accetta potenziali misure di supporto come trasfusioni di sangue o stoma. **(A1)**.

RACCOMANDAZIONE 12

La linfadenectomia sistematica non deve essere presa in considerazione nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato e senza evidenza di malattia linfonodale alla valutazione pre e intraoperatoria. **(A1)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La chirurgia riveste un ruolo determinante in termini di sopravvivenza per il carcinoma ovarico in stadio avanzato. Le dimensioni del residuo di malattia post-intervento rappresentano il più importante fattore prognostico per il carcinoma ovarico in stadio avanzato. Nel caso in cui l'asportazione di tutta la malattia macroscopica sia fattibile con una morbilità peri-operatoria accettabile, la chirurgia citoriduttiva primaria seguita da chemioterapia rappresenta lo standard di cura. Nella valutazione della fattibilità della chirurgia citoriduttiva primaria devono essere presi in considerazione sia fattori legati alla paziente (età, comorbilità) che fattori legati alla disseminazione tumorale, valutati dalle indagini preoperatorie e da un'eventuale laparoscopia diagnostica. La laparoscopia diagnostica eseguita da personale esperto permette di valutare la disseminazione intraddominale di malattia, la fattibilità della chirurgia citoriduttiva primaria e fornisce la diagnosi istologica. Le pazienti non sono candidate ad una chirurgia citoriduttiva primaria in caso di coinvolgimento di strutture intraddominali o extraddominali predittive di resezione incompleta. La linfadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica è stata oggetto di un recente studio multicentrico randomizzato che ha messo in evidenza come tale procedura possa essere omessa in caso di carcinoma ovarico in stadio avanzato in quanto non aumenta in maniera significativa la sopravvivenza.

Descrizione (Attività core)

Le pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato devono essere sottoposte a chirurgia citoriduttiva primaria, dopo aver valutato la diffusione di malattia, la possibilità di resezione completa delle localizzazioni, il rischio di morbilità peri-operatoria e le complicanze a lungo termine.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO AVANZATO - CHIURGIA DI INTERVALLO

RACCOMANDAZIONE 4

La procedura di "second look" (verifica chirurgica in remissione clinica completa al completamento dei 6 cicli chemioterapia di I linea) nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi non deve essere presa in considerazione. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 14

La chirurgia di intervallo dovrebbe essere presa in considerazione dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante alle pazienti in grado di tollerare la chirurgia, con malattia responsiva alla chemioterapia neoadiuvante, in cui sia possibile il raggiungimento della resezione chirurgica completa. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 70

L'intervento di debulking d'intervallo deve essere proposto a pazienti idonei all'intervento chirurgico con risposta o malattia stabile compatibile con la resezione completa. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 17

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio IIIC-IV a prognosi più sfavorevole la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere presa in considerazione. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 15

Nel caso in cui le pazienti non siano state sottoposte a chirurgia d'intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoreduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione dopo altri 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante su basi individuali e in casi selezionati. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 71

Se una paziente non ha avuto l'opportunità di essere operata dopo 3 cicli, allora un debulking ritardato dopo più di 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante può essere considerato su base individuale. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 16

Una paziente con malattia inoperabile che progredisca durante chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere operata ad eccezione di casi in cui vi sia l'intento di palliare sintomi non trattabili in maniera conservativa. **(A4)**.

RACCOMANDAZIONE 72

Una paziente con tumore inoperabile che progredisce durante la chemioterapia neoadiuvante non deve essere operata a meno che per ragioni palliative che non possono essere gestite in modo conservativo. Un'attenta revisione della patologia nell'adenocarcinoma sieroso (possibile a basso grado) e ulteriori esami nell'adenocarcinoma mucinoso (possibile tratto gastrointestinale secondario) è raccomandata quando applicabile in questa circostanza. **(A4)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

L'obiettivo della chemioterapia neoadiuvante è quello di ridurre la massa neoplastica diminuendo il rischio di complicanze perioperatorie. Due recenti studi randomizzati controllati di fase III non hanno evidenziato differenze significative in termini di overall survival e progression free survival tra chirurgia citoreduzione primaria e chirurgia di intervallo. Tali risultati possono essere tuttavia influenzati da bias come il ridotto tasso di asportazione completa di malattia e l'eterogeneità dell'esperienza chirurgica dei centri coinvolti. Le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo presentano un minor tasso di complicanze perioperatorie e una migliore qualità della vita rispetto alle pazienti sottoposte a chirurgia citoreduzione primaria. Non esistono evidenze certe riguardo il miglioramento della sopravvivenza delle pazienti sottoposte a chirurgia di intervallo, rispetto alla chirurgia citoreduzione primaria. La chirurgia di intervallo sembrerebbe essere di beneficio nei casi in cui la chirurgia primaria non sia stata radicale o sia stata eseguita da personale non esperto. Al momento attuale, la chirurgia citoreduzione primaria è considerata essere il trattamento di prima scelta, salvo i casi con elevato rischio di complicanze perioperatorie o localizzazioni di malattia tali da non permettere un residuo di malattia ottimale dopo intervento.

Descrizione (Attività core)

La chirurgia di intervallo dovrebbe essere proposta alle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato sottoposte a chemioterapia neoadiuvante che presentano risposta completa o localizzazioni di malattia stabili compatibili con una resezione completa.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

DESCRIZIONE ATTO CHIRURGICO

RACCOMANDAZIONE 73

(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).

RACCOMANDAZIONE 74

Tutte le informazioni necessarie sui siti e le dimensioni della malattia, i modelli di disseminazione del tumore, le resezioni effettuate e la malattia residua dovrebbero essere disponibili nel protocollo operatorio. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 75

Tutte le aree della cavità addominale e pelvica devono essere valutate e descritte. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 76

Tutte le procedure chirurgiche completate devono essere menzionate. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 77

Se del caso, le dimensioni e l'ubicazione della malattia residua devono essere descritte alla fine del protocollo operativo. Devono essere definiti i motivi del mancato raggiungimento della citoriduzione completa. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 78

Devono essere presenti almeno le informazioni contenute nella relazione operativa ESGO. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 79

Il rapporto di patologia deve contenere tutte le informazioni necessarie. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

RACCOMANDAZIONE 80

La morbidità e la mortalità chirurgica dovrebbero essere valutate e registrate e selezionate. Tutte le informazioni necessarie sui siti e le dimensioni della malattia, i modelli di disseminazione del tumore, le resezioni effettuate e la malattia residua dovrebbero essere disponibili nel protocollo operativo. I casi di morbidità e mortalità dovrebbero essere discussi in occasione delle conferenze sulla morbidità e la mortalità. *(I2, I3, I12, A1, A4, B2, B3, B11, B12, R4).*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La standardizzazione del referto istologico definitivo e della descrizione chirurgica in termini di localizzazione di malattia, procedure effettuate e motivi di non eradicabilità, semplifica la comunicazione tra gli operatori, fornisce importanti criteri prognostici, permette una analisi ragionata dei risultati e migliora complessivamente la gestione delle pazienti affette da carcinoma ovarico.

Descrizione (Attività core)

Il referto istologico e la descrizione dell'intervento chirurgico delle pazienti affette da carcinoma ovarico devono essere redatti secondo criteri standardizzati.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

RECIDIVA DI MALATTIA

RACCOMANDAZIONE 18

La chirurgia citoreduttiva secondaria può essere presa in considerazione in caso di recidiva di malattia con intervallo libero da platino > 6 mesi in caso di: PS ECOG=0, ascite < 500 ml e citoreduzione primaria ottimale con RT=0 o stadio FIGO I-II alla diagnosi. La chirurgia secondaria trova inoltre indicazione per il controllo della sintomatologia conseguente al coinvolgimento dell'apparato intestinale/urinario. **(R4)**.

RACCOMANDAZIONE 103

La chirurgia citoreduttiva completa seguita da un trattamento sistemico migliora la sopravvivenza libera da progressione ed estende il beneficio fino alla linea di trattamento successiva in pazienti selezionate con prima recidiva di tumore ovarico; i dati di sopravvivenza globale non sono ancora maturi. Le pazienti idonee alla chirurgia citoreduttiva devono essere informate di questa opzione. **(R4)**.

RACCOMANDAZIONE 104

La chirurgia citoreduttiva completa in caso di seconda o ulteriore ricorrenza può fornire benefici in pazienti selezionati e centri specializzati. **(R4)**.

RACCOMANDAZIONE 106

L'ostruzione intestinale maligna deve essere gestita su base individuale. Mancano prove per una gestione ottimale e la necessità di prove cliniche e di studi clinici per valutare gli approcci medici, endoscopici e chirurgici. **(R4)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Le pazienti sottoposte a chirurgia citoreduttiva secondaria per prima recidiva di malattia, con asportazione completa della malattia, presentano un'augmentata progression free survival e un tempo maggiore alla successiva terapia. L'opzione di chirurgia citoreduttiva secondaria seguita da chemioterapia dovrebbe essere discussa con tutte le pazienti eleggibili. L'eleggibilità deve essere valutata individualmente secondo criteri predefiniti. La decisione dovrebbe essere valutata da un team multidisciplinare. I centri che offrono la chirurgia citoreduttiva secondaria dovrebbero garantire tutte le risorse necessarie per ottenere una asportazione completa di malattia. Al momento attuale le evidenze circa il beneficio della terapia chirurgica in pazienti selezionati in caso di seconda o successiva recidiva sono limitate. L'ostruzione intestinale è un'evenienza frequente in caso di recidiva di carcinoma ovarico e le evidenze circa l'efficacia del trattamento chirurgico non provengono da studi di alta qualità. Una review sistematica ha messo in evidenza come la risoluzione dei sintomi dopo trattamento chirurgico sia compresa tra il 26.7% e il 68%, con ripresa dell'alimentazione orale nel 30-100% dei pazienti. Trattamenti alternativi sono rappresentati dalla gastrostomia endoscopica percutanea e dal posizionamento di uno stent coloretale.

Descrizione (Attività core)

La chirurgia citoreduttiva secondaria dovrebbe essere valutata da un team multidisciplinare nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TRATTAMENTO CHIRURGICO

STADIO INIZIALE - APPROCCIO LAPAROSCOPICO

RACCOMANDAZIONE 3

La tecnica laparoscopica può essere presa in considerazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale. **(I12)**.

RACCOMANDAZIONE 56

La ristadiatione laparoscopica dovrebbe essere presa in considerazione solo se eseguibile da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme. **(I12)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Le pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica laparoscopica per carcinoma ovarico in stadio iniziale hanno un rischio ridotto di sanguinamento intraoperatorio, una ridotta degenza ospedaliera, un minor tasso di complicanze post-chirurgiche e un ridotto tempo all'inizio della chemioterapia rispetto alle pazienti sottoposte a laparotomia. I rischi di upstaging e di rottura intraoperatoria della cisti risultano confrontabili tra le due modalità chirurgiche. I tassi di sopravvivenza non differiscono tra le pazienti sottoposte a laparotomia o laparoscopia.

Descrizione (Attività core)

L'approccio laparoscopico può essere utilizzato in centri selezionati da parte di ginecologi esperti per la stadiazione chirurgica del carcinoma ovarico in stadio iniziale.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TRATTAMENTO ADIUVANTE STADIO I E II secondo FIGO

RACCOMANDAZIONE 19

I tumori ovarico stadio I-II dovrebbero essere considerati per un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino per 6 cicli. **(11)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Il trattamento delle forme di carcinoma ovarico in stadio I-II è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, nella maggior parte dei casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante. Una recente meta-analisi della Cochrane ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione per la chemioterapia adiuvante a base di platino vs la sola osservazione negli stadi iniziali di neoplasia ovarica.

Per selezionare le pazienti che possano beneficiare della terapia medica adiuvante le pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale, esse possono essere suddivise in tre differenti categorie di rischio. Sono generalmente ritenute a basso rischio le pazienti in stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. Le pazienti con malattia in stadio FIGO Ia-Ib moderatamente differenziata e gli stadi IC G1 appartengono al rischio intermedio. I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic G2/G3-II sono ritenute ad alto rischio, in quanto associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante.

Descrizione (Attività core)

Considerare un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino per 6 cicli per le pazienti con carcinoma ovarico stadio I-II operate ed ottimamente stadiate.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DELLO STADIO AVANZATO STADIO IIB - IV secondo FIGO

RACCOMANDAZIONE 22

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIb-IV- sec. FIGO), la combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni) per 6 cicli dovrebbe essere presa in considerazione. **(A3, A4)**.

RACCOMANDAZIONE 23

Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) i regimi con carboplatino associato a doxorubicina liposomiale o docetaxel possono essere considerati come possibile alternativa. **(A3, A4)**.

RACCOMANDAZIONE 92

Il carboplatino-paclitaxel trisettimanale rimane lo standard di cura chemioterapica di prima linea per il trattamento del cancro ovarico. **(A3, A4)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è attualmente costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni). La scelta di tale regime terapeutico è frutto dei risultati ottenuti da numerosi studi clinici che hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia contenente paclitaxel e la pari efficacia degli schemi con carboplatino rispetto al cisplatino.

La sostituzione del paclitaxel con un farmaco alternativo, quale ad esempio la doxorubicina liposomiale peghilata o il docetaxel, non ha mostrato vantaggi in termini di PFS e OS alla luce dei risultati di alcuni studi clinici, nel trattamento di prima linea. Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità o per fattori di rischio per neurotossicità/neuropatia o per rifiuto dell'alopecia) il regime carboplatino/doxorubicina liposomiale può essere proposto come valida alternativa.

Descrizione (Attività core)

Proporre la combinazione chemioterapica con carboplatino e paclitaxel per 6 cicli come standard terapeutico nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIb-IV- sec. FIGO).

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DELLO STADIO AVANZATO STADIO IIB - IV secondo FIGO

RACCOMANDAZIONE 24

Il programma dose dense non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione né la sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma epiteliale ovarico avanzato pertanto non deve essere presa in considerazione in prima intenzione. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 25

La schedula settimanale Carboplatino AUC 2+Paclitaxel 60 mg/mq gg1,8,15 q 21 ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita rispetto alla schedula tri-settimanale e dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti fragili. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 89

L'integrazione della chemioterapia settimanale nel trattamento di prima linea per le donne con carcinoma epiteliale ovarico non migliora la sopravvivenza libera da progressione o la sopravvivenza globale nella popolazione dei paesi occidentali. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 90

Il programma di chemioterapia settimanale con Carboplatino (AUC2) e Paclitaxel (60 mg/m²) mostra una migliore qualità della vita e una ridotta tossicità (es. alopecia, neuropatia) rispetto al programma standard di 3 settimane e può essere considerato. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 91

La chemioterapia settimanale non può essere considerata una sostituzione del bevacizumab. **(A3, A4).**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Uno studio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) ha confrontato la schedula convenzionale trisettimanale di carboplatino e paclitaxel con un regime "dose dense" settimanale di paclitaxel associato a carboplatino ogni 3 settimane. I dati hanno mostrato una marcata differenza in sopravvivenza libera da progressione (11 mesi di vantaggio) e di overall survival a 3 e a 6 anni a favore dello schema settimanale a fronte di una maggiore tossicità, specie ematologica, nel braccio settimanale. Tale studio tuttavia non ha modificato lo standard di trattamento in quanto si ritiene che la popolazione giapponese sia genotipicamente differente da quella occidentale, anche alla luce del fatto che tali risultati non sono stati confermati da diversi studi condotti nella popolazione caucasica. La chemioterapia settimanale, pur non migliorando la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia standard trisettimanale nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, si associa tuttavia ad una qualità di vita significativamente migliore. La schedula trisettimanale rimane pertanto lo standard.

Descrizione (Attività core)

La schedula dose dense di Carboplatino e Paclitaxel non rappresenta un trattamento standard, tuttavia potrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti fragili.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DELLO STADIO AVANZATO STADIO IIB - IV secondo FIGO

RACCOMANDAZIONE 86

Bevacizumab (15 mg/kg o 7.5 mg/kg ogni 3 settimane per un massimo di 15 mesi) migliora la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con tumore ovarico di stadio III/IV e deve essere considerato in aggiunta a carboplatino e paclitaxel. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 27

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione. **(A3, A4).**

RACCOMANDAZIONE 28

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione. **(A3, A4).**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Alcuni sottogruppi di pazienti che hanno risposto ad una chemioterapia di prima linea potrebbero trarre beneficio da terapie di mantenimento o di consolidamento, finalizzate alla completa eradicazione della malattia o a ritardarne la ripresa. Il primo e attualmente unico farmaco biologico approvato per la terapia medica di I linea del carcinoma ovarico avanzato è l'anticorpo monoclonale anti-VEGF bevacizumab. Nei due studi randomizzati (GOG218 e ICON7) la chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel è stata confrontata con la stessa chemioterapia somministrata in combinazione con bevacizumab e seguita da mantenimento con solo bevacizumab, mostrando un incremento statisticamente significativo della progression free survival. Un'analisi post-hoc dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio anche in OS nel sottogruppo delle pazienti ad alto rischio (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia e pazienti mai sottoposte ad intervento chirurgico).

Sulla base dei risultati dello studio GOG218 ed ICON7, bevacizumab è indicato in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi (per un totale di 22 cicli) nelle pazienti in stadio IIIb-IV secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA.

Descrizione (Attività core)

Considerare l'aggiunta di bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio in stadio IIIb-IV sec. FIGO, soprattutto in quelle a più alto rischio.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DI MANTENIMENTO CON OLAPARIB DOPO DI PRIMA LINEA A BASE DI PLATINO IN PAZIENTI CON MUTAZIONE BRCA

GPP1

Sulla base dei risultati dello studio SOLO-1, recentemente pubblicato, nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale avanzato (Stadio III-IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario (ad istologia sierosa di alto grado o endometrioidi di alto grado) di nuova diagnosi che abbiano mutazione patogenica BRCA1 e/o BRCA2 e che siano in risposta completa o parziale ad una di prima linea a base di platino (almeno 4 cicli eseguiti), potrà essere proposto un trattamento di mantenimento con olaparib.

Tale trattamento è già stato approvato dall'EMA e a breve sarà approvato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e quindi disponibile anche in Italia. **(A3, A4)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

In pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale avanzato, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, ad istologia sierosa di alto grado o endometrioidi di alto grado ed in stadio avanzato (stadio III-IV), di nuova diagnosi che abbiano mutazione patogenica BRCA1 e/o BRCA2, lo studio di fase III randomizzato e controllato con placebo "SOLO-1", pubblicato ad Ottobre 2018, ha mostrato un significativo vantaggio in termini di PFS e di riduzione del rischio di progressione per le pazienti che hanno ricevuto olaparib di mantenimento al termine della chemioterapia a base di platino rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo.

Ad un follow-up mediano di 41 mesi infatti, le pazienti che hanno ricevuto olaparib hanno avuto una probabilità di progressione di malattia del 70% inferiore rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo.

Sulla base di questi risultati, olaparib ha ricevuto l'approvazione EMA come terapia di mantenimento per pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV, istologia sierosa o endometrioidi di alto grado) e mutazione patogenetica BRCA, che siano in risposta completa o parziale ad un trattamento di prima linea a base di platino.

Si attende approvazione AIFA.

Descrizione (Attività core)

Proporre una terapia di mantenimento con olaparib in pazienti affetti da carcinoma ovarico avanzato con mutazione patogenetica BRCA1 e/o BRCA2 siano in risposta completa o parziale ad un trattamento di prima linea a base di platino.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

CHEMIOTERAPIA INTRAPERITONEALE E CHEMIO IPERTERMIA INTRAOPERATORIA (HIPEC)

RACCOMANDAZIONE 93

La chemioterapia intraperitoneale non è uno standard di cura come trattamento di prima linea. **(A3, A4)**.

RACCOMANDAZIONE 94

La chemioterapia intraperitoneale ipertermica non è uno standard di cura come trattamento di prima linea. **(A3, A4)**.

RACCOMANDAZIONE 105

Nel carcinoma ovarico ricorrente, la chemioterapia intraperitoneale ipertermica aggiunta alla chirurgia citoreduttiva non ha dimostrato di essere utile in studi prospettici opportunamente progettati. **(R4)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La chemioterapia intraperitoneale sfrutta il principio di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici direttamente nel peritoneo, minimizzando gli effetti di tossicità sistemica. Sebbene diversi studi e metanalisi abbiano dimostrato che la chemioterapia intraperitoneale possa aumentare la sopravvivenza e la sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con tumore ovarico avanzato ottimamente citoredotte, la frequente insorgenza di effetti collaterali gastrointestinali, dolore e febbre e l'alto tasso di insorgenza di complicanze da catetere, fanno sì che questo approccio non rappresenti uno standard di trattamento nelle pazienti affette da carcinoma ovarico.

Un altro approccio in corso di valutazione nell'ambito di studi clinici, soprattutto nel setting della recidiva di malattia, è quello di associare alla chirurgia con assenza di residuo tumorale macroscopico, una chemioipertermia intraperitoneale, con infusione di un chemioterapico ad alta temperatura (41.5°C), al fine di facilitare la permeabilità del peritoneo. Tale approccio va considerato sperimentale; è attualmente in corso uno studio italiano prospettico multicentrico randomizzato sull'efficacia della chemioipertermia intraoperatoria in associazione a chirurgia secondaria della recidiva con residuo tumorale ottimale, in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile.

Descrizione (Attività core)

La chemioterapia intraperitoneale come prima linea di trattamento e la chemioipertermia intraperitoneale non rappresentano uno standard di trattamento.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DI II LINEA - TERAPIA DELLA RECIDIVA

RACCOMANDAZIONE 29

Nelle pazienti con malattia platino resistente con indicazione alla chemioterapia, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento monochemioterapico, laddove non fosse possibile offrire la combinazione con bevacizumab. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 108

Bevacizumab in combinazione con chemioterapia non platino di seconda o terza linea (paclitaxel settimanale, doxorubicina liposomiale pegilata, topotecan) ha dimostrato un beneficio in relazione al tasso di risposta tumorale e alla sopravvivenza libera da progressione, ed è stato associato a un miglioramento della qualità della vita, e potrebbe essere raccomandato. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 30

Nelle pazienti con malattia platino sensibile dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento con carboplatino in combinazione con paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina liposomiale peghilata. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 112

Un re-challenge con platino a seguito di un trattamento con un regime non al platino (monoterapia o combinazione) potrebbe essere preso in considerazione se la paziente non avesse progredito durante la precedente terapia al platino. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 31

Nelle pazienti con recidiva tra 6 e 12 mesi, non candidate a platino, può essere presa in considerazione la combinazione di trabectedina e doxorubicina peghilata. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 32

Nelle pazienti con malattia recidivata e PFI tra 6 e 12 mesi la sequenza di terapia a base di platino seguita da un non platino dovrebbe essere presa in considerazione rispetto ad un single agent non platino seguita da platino. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 115

Interruzione della chemioterapia: - Per la chemioterapia a base di platino si raccomandano 6 cicli. Più o meno cicli non si sono dimostrati utili e si dovrebbe considerare la tossicità. - Per le chemioterapie non al platino, il trattamento può essere continuato a condizione che vi sia un beneficio clinico e che il trattamento sia ben tollerato. **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 111

Attualmente non ci sono biomarcatori molecolari per prevedere la risposta al platino.

La resistenza al platino nel cancro ovarico ricorrente è una definizione orientata alla terapia:

1. Resistenza al platino provata: progressione durante la terapia al platino
2. Resistenza al platino presunta/attesa: recidiva sintomatica precoce con bassa probabilità di risposta al platino.

Queste pazienti devono essere trattate con una terapia sequenziale non al platino con l'aggiunta di bevacizumab, se indicato. La sensibilità al platino nel carcinoma ovarico ricorrente è una definizione orientata alla terapia:

1. Sensibilità provata al platino: risposta al platino; queste pazienti possono ricevere inibitori PARP di mantenimento.
2. Sensibilità al platino presunta/attesa: risposta precedente al platino senza ricaduta sintomatica precoce; queste pazienti devono essere trattate con una terapia a base di platino con aggiunta di bevacizumab o seguita da una terapia di mantenimento con inibitore della PARP, se indicato. Questo gruppo include coloro che non hanno ricevuto platino in precedenza o coloro che hanno ricevuto platino adiuvante dopo l'intervento chirurgico senza alcuna malattia residua valutabile per valutare la risposta della chemioterapia. **(R7)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Il trattamento del carcinoma ovarico recidivato dopo una chemioterapia di prima linea ha nella maggior parte dei casi un intento palliativo. I principali fattori predittivi di risposta al trattamento sono l'istotipo sieroso, la presenza della mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici. Inoltre il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con l'intervallo di tempo trascorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI), che fino a poco tempo fa rappresentava l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica al momento della ripresa di malattia.

Sulla base del PFI, le pazienti recidivate si distinguono in quattro gruppi: **platino sensibili** (PFI > 12 mesi), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino) e **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino). Attualmente, pur anche se il PFI rimane un parametro importante per scegliere la terapia di seconda linea, occorre considerare anche altri parametri, quale lo stato mutazionale BRCA, l'idoneità o meno della paziente a ricevere un ri-trattamento a base di platino, il tipo di terapia ricevuta in prima linea.

Al momento non esistono marcatori biomolecolari predittivi di risposta al ritrattamento con platino, per cui la decisione terapeutica si fonda principalmente su criteri clinici (es. l'intervallo di tempo trascorso tra l'ultimo ciclo di platino e la recidiva, recidiva sintomatica o meno, il tipo di risposta ottenuta in corso del precedente trattamento a base di platino). Nelle pazienti non eleggibili per un ritrattamento a base di platino (pazienti refrattarie e/o resistenti), la chemioterapia ha efficacia limitata e nessuno studio di fase III dimostrato la superiorità dalla polichemioterapia rispetto alla monoterapia. Gli agenti utilizzati in studi di fase III sono la doxorubicina liposomiale peghilata, il topotecan, la gemcitabina, il paclitaxel settimanale, la trabectedina. Uno studio ha valutato l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia (paclitaxel settimanale o topotecan settimanale o doxorubicina liposomiale in pazienti non pretrattate con bevacizumab) fino a progressione, dimostrando un vantaggio in termini di PFS rispetto alla sola chemioterapia, tuttavia il trattamento è stato approvato in Europa (EMA), ma non è rimborsato in Italia (AIFA).

Nelle pazienti non candidate a rechallenge con platino e con PFI tra 6 e 12 mesi (ad esempio le pazienti che hanno avuto reazioni allergiche a uno o più platini), uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale, sia in termini di PFS sia in termini di OS.

L'ipotesi relativa al fatto che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino, non è stata invece confermata dai risultati di un recente studio italiano (MIT08), che hanno mostrato una maggiore efficacia della sequenza di platino seguita da non platino rispetto alla sequenza inversa.

Nelle pazienti con **malattia platino-sensibile** (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino, eventualmente in associazione ad altri agenti quali paclitaxel, gemcitabina, o doxorubicina liposomiale peghilata.

Relativamente alla durata del trattamento di seconda linea, per i regimi a base di platino 6 cicli di chemioterapia sono raccomandati, mentre i regimi non contenenti platino dovrebbero essere proseguiti fino a che ci sia beneficio clinico o in base a tolleranza.

Descrizione (Attività core)

Valutare il PFI tra i parametri per la scelta del trattamento delle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DI II LINEA TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE (MOLECULARLY TARGETED THERAPY)

RACCOMANDAZIONE 33

Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, quando il bevacizumab non è stato precedentemente utilizzato (R7).

RACCOMANDAZIONE 107

Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia di seconda linea a base di platino (gemcitabina o paclitaxel) seguita dal mantenimento del bevacizumab ha dimostrato un beneficio in relazione al tasso di risposta tumorale e alla sopravvivenza libera da progressione, e potrebbe essere raccomandato (R7).

RACCOMANDAZIONE 116

Interruzione di bevacizumab: la durata del trattamento rimane poco chiara. Bevacizumab potrebbe essere continuato fino alla progressione sintomatica o alla successiva linea di trattamento (R7).

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Per le pazienti con recidiva platino sensibile (PFI>6 mesi) che non hanno ricevuto bevacizumab in prima linea, uno studio di fase III ha testato l'aggiunta di bevacizumab in combinazione a carboplatino e gemcitabina ed in mantenimento fino a progressione, dimostrando un vantaggio significativo in termini di PFS, ma non di OS, rispetto al braccio trattato con sola chemioterapia. Pertanto tale trattamento è indicato e rimborsato AIFA solo per pazienti non pretrattate con bevacizumab alla prima recidiva platino sensibile. La durata del trattamento con bevacizumab di mantenimento non è stata ancora chiarita: si consiglia di proseguire tale farmaco fino a progressione, fino all'inizio di una successiva linea chemioterapica o in base a tolleranza.

Descrizione (Attività core)

Proporre bevacizumab alla prima recidiva platino sensibile in combinazione ad una chemioterapia a base di carboplatino e gemcitabina alle pazienti che non lo abbiano ricevuto in prima linea, da proseguire fino a progressione/tossicità inaccettabile.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TERAPIA DI II LINEA TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE (MOLECULARLY TARGETED THERAPY)

RACCOMANDAZIONE 34

Nelle pazienti BRCA mutate con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino, che rispondono al platino, dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di olaparib come mantenimento dopo chemioterapia a base di platino. (R7).

RACCOMANDAZIONE 35

Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino, che rispondono al platino, la aggiunta di niraparib come mantenimento dopo chemioterapia a base di platino dovrebbe essere considerata indipendentemente dallo stato mutazionale. (R7).

RACCOMANDAZIONE 109

Gli inibitori della PARP (olaparib, niraparib e rucaparib), se somministrati come terapia di mantenimento a seguito di una risposta alla seconda o superiore linea di trattamento a base di platino, hanno dimostrato un beneficio rispetto alla sopravvivenza libera da progressione e potrebbero essere raccomandati. Per olaparib, è stato dimostrato un beneficio in termini di qualità della vita, di sopravvivenza libera da progressione e di trattamento oltre la progressione alla linea di trattamento successiva. (R7).

RACCOMANDAZIONE 110

Gli inibitori della PARP (rucaparib, olaparib) sono attivi come monoterapia in pazienti con mutazione BRCA e potrebbero essere considerati. (R7).

RACCOMANDAZIONE 117

Interruzione del mantenimento con gli inibitori PARP: la durata del trattamento rimane poco chiara. Il trattamento oltre la progressione alla linea di trattamento successiva può avere valore clinico. (R7).

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Diversi studi hanno dimostrato che le varianti patogenetiche dei geni BRCA, siano esse di natura germinale o somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con una classe di farmaci denominata inibitori dell'enzima Poli(ADP-ribosio)Polimerasi(PARP), che interviene nella riparazione del DNA danneggiato a singolo filamento, nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio in fase avanzata. Studi clinici hanno portato alla registrazione da parte dell'Agenzia Regolatoria Europea EMA (European Medicines Agency) e dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del PARP inibitore olaparib "come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma primitivo del peritoneo BRCA mutato (con mutazione nella linea germinale o somatica), che sono in risposta completa o parziale alla chemioterapia a base di platino". Le pazienti devono avere conferma di una BRCA1 e/o BRCA2 patogenetica (nella linea germinale o somatica) prima di iniziare il trattamento con olaparib.

I farmaci PARP-inibitori hanno inoltre dimostrato la loro efficacia non solo nelle pazienti con mutazione BRCA, ma anche nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato, sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) ad una chemioterapia a base di platino, indipendentemente dalla presenza di difetti BRCA. Attualmente il niraparib, un altro PARP-inibitore, è approvato e disponibile in Italia come terapia di mantenimento nelle pazienti in risposta al platino, indipendentemente dallo stato mutazionale. Analoghi risultati sono stati presentati per un altro PARP inibitore, il rucaparib, che tuttavia ha ottenuto l'approvazione di EMA (anche come trattamento monoterapico delle pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile con mutazione BRCA germline e/o somatica, trattate con due o più linee di chemioterapia con platino e che non possono tollerare ulteriore terapia con platino) ma non è ancora disponibile in Italia perché in attesa della registrazione AIFA.

La durata del trattamento con PARP-inibitori è ancora controversa: in generale la terapia dovrebbe essere proseguita fino a progressione/tossicità inaccettabile.

Descrizione (Attività core)

Nelle pazienti platino-sensibili con mutazione BRCA, è possibile proporre un trattamento con PARP inibitore (olaparib o niraparib) come terapia di mantenimento dopo platino; nelle pazienti platino-sensibili (con o senza mutazione BRCA), è possibile proporre niraparib come terapia di mantenimento dopo platino.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

RECIDIVA DI MALATTIA - MALATTIA PLATINO-RESISTENTE E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA

RACCOMANDAZIONE 114

L'integrazione degli strumenti per la valutazione della qualità della vita legati alla salute nella cura dei pazienti con una bassa probabilità di risposta al platino può identificare pazienti per i quali la terapia successiva è inutile, e queste informazioni dovrebbero essere discusse con il paziente. **(R5)**.

RACCOMANDAZIONE 118

Il Patient reported outcome e la qualità della vita in relazione alla salute dovrebbero essere integrati nel processo decisionale e nella valutazione dell'efficacia del trattamento in tutte le pazienti con tumore ovarico ricorrente. **(R5)**.

RACCOMANDAZIONE 119

Il controllo della qualità della vita e dei sintomi dovrebbe essere integrato nella pratica di routine. **(R5)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico che hanno una bassa probabilità di risposta ad un successivo trattamento a base di platino (per l'intervallo di tempo trascorso dall'ultimo ciclo di platino, l'estensione della malattia, per il numero di trattamenti precedentemente eseguiti o per la tossicità riportata), l'utilizzo di "tools" volti a valutare la qualità della vita potrebbe rappresentare uno strumento utile per identificare quella quota di pazienti in cui un trattamento successivo potrebbe essere potenzialmente poco utile, e questa possibilità dovrebbe essere attentamente discussa con le pazienti. Inoltre anche la valutazione dell'impatto dei trattamenti sulla qualità della vita delle pazienti e sui sintomi dovrebbe costituire una parte integrante della pratica clinica.

Descrizione (Attività core)

Nelle pazienti con malattia platino-resistente, valutare i parametri di qualità della vita e dei sintomi allo scopo di identificare una quota di pazienti in cui un nuovo trattamento chemioterapico potrebbe essere potenzialmente di scarsa utilità clinica.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

RECIDIVA DI MALATTIA MALATTIA PLATINO-RESISTENTE E CURE PALLIATIVE

RACCOMANDAZIONE 41

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model". **(R6)**.

RACCOMANDAZIONE 113

Le cure palliative precoci dovrebbero essere integrate nella gestione delle pazienti con tumore ovarico recidivante. **(R6)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Il modello integrato (cure palliative precoci e simultanee concomitanti alle terapie oncologiche attive) dovrebbe essere sempre preso in considerazione come prima opzione per le pazienti in fase metastatica o sintomatici, incluse le pazienti con recidiva di carcinoma ovarico, qualora sia disponibile un team di cure palliative. Invece nei casi in cui non sia disponibile un team di cure palliative, l'Oncologo Medico deve garantire un controllo adeguato dei sintomi a tutti i pazienti in fase metastatica in trattamento oncologico attivo, e inoltre promuovere l'attivazione di ambulatori integrati, al fine di garantire a tutte le pazienti le cure palliative precoci e simultanee.

Numerosi studi randomizzati hanno infatti dimostrato un vantaggio in termini di parametri di qualità di vita delle pazienti in fase metastatica con l'utilizzo di approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), soprattutto nei pazienti con neoplasie polmonari e del tratto gastro-intestinale, per cui le principali linee guida internazionali e nazionali raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative.

Descrizione (Attività core)

Integrare le cure palliative precoci e simultanee concomitanti alle terapie oncologiche attive (modello integrato) nelle pazienti in fase metastatica o sintomatiche.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

FOLLOW-UP

RACCOMANDAZIONE 37

Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. **(I13, B9, R2)**.

RACCOMANDAZIONE 38

Visita ginecologica ogni 3 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. **(I13, B9, R2)**.

RACCOMANDAZIONE 39

L'incremento del solo CA125 (recidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento in assenza di evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia. **(I13, B9, R2)**.

RACCOMANDAZIONE 102

Il follow-up dovrebbe essere offerto e il valore dovrebbe essere discusso individualmente con le pazienti in quanto vi è incertezza sui benefici della diagnosi precoce e del trattamento delle malattie recidivanti. **(I13, B9, R2)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico il tasso di recidiva di malattia dopo il trattamento di prima linea permane elevato (circa il 25% delle pazienti con malattia in stadio iniziale e oltre l'80% delle pazienti con malattia avanzata). Il follow-up, cioè la sorveglianza clinico-strumentale delle pazienti in fase di remissione della malattia, è ad oggi oggetto di discussione, dato che le indicazioni relative agli accertamenti da eseguire derivano da evidenze retrospettive, revisione della letteratura e consensi di esperti, e non da studi randomizzati. La pianificazione del follow-up dovrebbe inoltre considerare alcuni fattori quali lo stadio alla diagnosi, il tipo istologico, le caratteristiche biomolecolari, i trattamenti effettuati e quelli potenzialmente disponibili. La sorveglianza clinico-strumentale periodica delle pazienti affetta da carcinoma ovarico potrebbe prevedere anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, e poi semestrale nei successivi tre anni; visita ginecologica ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento di prima linea, semestrale nei successivi tre anni.

L'uso del marcatore CA 125 è stato estesamente valutato ed è ampiamente utilizzato nella sorveglianza del carcinoma ovarico; tuttavia la recidiva biochimica, definita come l'incremento del solo CA125 in assenza di evidenza clinica o radiologica di malattia, non costituisce un'indicazione alla ripresa della chemioterapia.

In assenza di indicazioni cliniche, l'esecuzione di ulteriori indagini biochimiche e/o strumentali non andrebbe eseguita (es. emocromo o esami biochimici; marcatori quali CEA, CA 19.9, CA 15.3, AFP, ecc.; scintigrafia ossea; radiografia del torace, TAC total body, PET).

Descrizione (Attività core)

Una sorveglianza comprendente anamnesi, esame obiettivo e visita ginecologica ogni 3-4 mesi per i primi due anni e semestrali per i tre anni successivi può essere proposta nelle pazienti con carcinoma ovarico al termine della prima linea.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

TUMORI A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ (BORDERLINE) TRATTAMENTO ADIUVANTE

RACCOMANDAZIONE 36

Una prima linea chemioterapica adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione per pazienti con diagnosi primaria di tumore ovarico borderline con impianti invasivi, ma va sempre concordata con la paziente informandola in maniera chiara riguardo l'assenza di evidenza scientifica a supporto dell'impiego della chemioterapia. (B10).

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

I tumori borderline dell'ovaio rappresentano il 10-20% di tutti i tumori epiteliali dell'ovaio. Nella maggior parte dei casi (70-90%) i tumori borderline si presentano al I stadio alla diagnosi, con una sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%. Diversamente dalle pazienti con carcinomi ovarici invasivi, le pazienti con tumore borderline dell'ovaio tendono ad essere più giovani e sono spesso candidabili a chirurgia con preservazione della fertilità. Il trattamento primario dei tumori borderline dell'ovaio è essenzialmente chirurgico e deve comprendere uno staging intraoperatorio completo che comprenda isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, washing peritoneale con citologia, resezione di eventuali localizzazioni peritoneali, biopsie peritoneali multiple. L'importanza della stadiazione peritoneale risiede nell'importante ruolo prognostico dell'eventuale riscontro di impianti invasivi, localizzati più frequentemente sull'omento o sulla superficie peritoneale.

Al momento non esistono evidenze di beneficio di terapie adiuvanti per i tumori borderline, in termini di riduzione del rischio di recidiva o di miglioramento della sopravvivenza, anche a causa della scarsa risposta agli agenti citotossici da parte di questo tipo di lesioni. Un trattamento chemioterapico a base di platino potrebbe tuttavia essere proposto alle pazienti con impianti invasivi (da nuova classificazione WHO 2014: carcinoma sieroso di basso grado), che rappresentano uno dei principali fattori prognostici di tali neoplasie.

Descrizione (Attività core)

Proporre un trattamento adiuvante a base di platino nelle pazienti operate per tumore borderline dell'ovaio con impianti invasivi.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

CARCINOMA EPITELIALE DELL'OVAIO NON SIEROSO DI ALTO GRADO: RECIDIVA DI MALATTIA

RACCOMANDAZIONE 95

La chirurgia primaria di debulking senza malattia residua macroscopica è di fondamentale importanza a causa della bassa chemiosensibilità nel carcinoma ovarico a basso grado sieroso, mucinoso e a cellule chiare. (I3).

RACCOMANDAZIONE 96

Anche il debulking con malattia residua <1 cm nel carcinoma sieroso ovarico a basso grado può migliorare la sopravvivenza quando la citoreduzione completa non è fattibile. (I3).

RACCOMANDAZIONE 97

Il carboplatino in combinazione con Paclitaxel è la chemioterapia standard. L'aggiunta di bevacizumab deve essere considerata. (I11).

RACCOMANDAZIONE 98

La terapia antiestrogenica di mantenimento dopo la chemioterapia può essere considerata nel carcinoma sieroso ovarico a basso grado. (I11).

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Il carcinoma sieroso di basso grado rappresenta meno del 5% dei carcinomi ovarici: si ritiene che questa neoplasia rappresenti una sorta di progressione neoplastica di un tumore borderline sieroso. La responsività ai farmaci chemioterapici di questo istotipo di carcinoma ovarico è nettamente inferiore rispetto a quella del carcinoma sieroso di alto grado. I carcinomi mucinosi primitivi ovarici sono anch'essi estremamente rari (3-4%), mentre i carcinomi a cellule chiare rappresentano circa il 10% dei tumori ovarici, e solitamente la diagnosi è in stadio FIGO I-II.

La chirurgia citoreduzione primaria con residuo di malattia assente rappresenta il gold standard del trattamento dei carcinomi ovarici di tipo sieroso di basso grado, ma anche nei carcinomi mucinosi e a cellule chiare, anch'essi poco responsivi alla chemioterapia.

Nei carcinomi sierosi di basso grado, qualora una chirurgia citoreduzione primaria radicale non sia fattibile per l'estensione della malattia, anche una chirurgia citoreduzione con residuo tumorale inferiore a 1 cm è in grado di migliorare la sopravvivenza e dovrebbe essere proposta.

Relativamente alla chemioterapia post-operatoria o di prima linea, lo standard di trattamento anche negli istotipi non-sierosi di alto grado è uguale a quello dei carcinomi sierosi di alto grado, e cioè l'associazione di Carboplatino e Paclitaxel ogni 21 giorni per 6 cicli, a cui aggiungere eventualmente bevacizumab. Infine nei tumori sierosi di basso grado può essere considerata, come terapia di mantenimento al termine della chemioterapia, una terapia ormonale antiestrogenica, dato che questi tumori spesso esprimono elevati livelli di recettori degli estrogeni e del progesterone. Tale evidenza però è supportata solo da piccoli studi retrospettivi.

Descrizione (Attività core)

Nelle pazienti con tumori epiteliali dell'ovaio non sierosi di alto grado, considerare la chirurgia citoreduzione primaria radicale come standard di trattamento. In tali pazienti il trattamento adiuvante o di prima linea è identico a quello dei carcinomi sierosi di alto grado, mentre in alcune pazienti con carcinoma sieroso di basso grado è possibile utilizzare una terapia ormonale antiestrogenica come terapia di mantenimento o alla recidiva.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TERAPIA MEDICA

CARCINOMA EPITELIALE DELL'OVAIO NON SIEROSO DI ALTO GRADO: RECIDIVA DI MALATTIA

RACCOMANDAZIONE 99

La chirurgia secondaria di debulking dovrebbe essere considerata con l'obiettivo di non avere una malattia residua macroscopica. **(R4)**.

RACCOMANDAZIONE 100

Nel carcinoma sieroso a basso grado, endometrioide a basso grado, mucinoso e a cellule chiare, la chemioterapia è un'opzione, ma l'entità del beneficio è incerta **(R7)**.

RACCOMANDAZIONE 101

La terapia antiestrogenica può essere considerata nel carcinoma ovarico sieroso a basso grado e nel carcinoma ovarico endometrioide a basso grado. **(R7)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

Data la scarsa sensibilità alla chemioterapia, nelle donne con recidiva di carcinoma ovarico non-di alto grado (sieroso di baso grado, endometrioide di basso grado, a cellule chiare, mucinoso), può essere proposto un re-intervento chirurgico qualora sia possibile un residuo tumorale pari a zero, cioè con asportazione di tutta la malattia visibile.

La chemioterapia, con schemi simili a quelli del carcinoma sieroso di alto grado, rimane un'opzione nel trattamento della recidiva dei carcinomi non di sierosi di alto grado, tuttavia il beneficio in termini di efficacia non è ancora chiarito. Infine nei carcinomi sierosi di basso può essere considerata, come linea di trattamento alla recidiva, una terapia ormonale antiestrogenica, dato che questi tumori spesso esprimono elevati livelli di recettori degli estrogeni e del progesterone.

Descrizione (Attività core)

Proporre un intervento citoriduttivo alle donne con recidiva di carcinoma ovarico non di alto grado nei casi in cui è possibile ottenere un residuo tumorale pari a zero. Nelle donne con recidiva di tumore sieroso di basso grado, può essere considerata una terapia antiestrogenica.

RACCOMANDAZIONI E INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO



TEST GENETICO

IMPLEMENTAZIONE DEL TEST BRCA NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO E NEI FAMILIARI A RISCHIO ELEVATO DI NEOPLASIA

RACCOMANDAZIONE 120

Proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo. **(I7)**.

RACCOMANDAZIONE 121

La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test e rispettando i tempi decisionali della paziente. **(I7)**.

RACCOMANDAZIONE 122

Il gruppo ritiene che si possano utilizzare oggi entrambi i test BRCA, su tessuto tumorale oppure su sangue, ma che sia preferibile, laddove possibile, eseguire in prima istanza il test somatico, considerando in ogni caso che il test, indipendentemente dal tipo di campione utilizzato - sangue o tessuto - richiede standard qualitativi da rispettare ed esperienza di analisi ed interpretazione. **(I7)**.

INTERVENTO CHIAVE

Razionale

La prevalenza di varianti patogenetiche germinali BRCA in pazienti affette da carcinoma ovarico è superiore al 10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla storia familiare. Le pazienti con carcinoma ovarico e mutazione BRCA hanno una prognosi significativamente migliore rispetto alle pazienti BRCA wild-type. Nelle pazienti con varianti patogenetiche BRCA, siano esse germinali o somatiche, risulta particolarmente efficace una classe di farmaci denominati PARP-inibitori, registrati in AIFA per le pazienti con recidiva di carcinoma ovarico in risposta ad un trattamento a base di platino (olaparib e niraparib, mentre rucaparib è al momento approvato EMA ma non ancora registrato in AIFA). Inoltre uno studio di fase III recentemente pubblicato, SOLO-1, ha dimostrato come l'utilizzo di olaparib come mantenimento dopo una chemioterapia di prima linea nelle pazienti positive al test BRCA porti ad un vantaggio significativo nella progression-free survival (PFS) di queste pazienti: diventerà quindi fondamentale conoscere lo stato BRCA al momento della diagnosi iniziale per pianificare il successivo iter terapeutico, dato che l'utilizzo di olaparib ha già recentemente ottenuto l'approvazione dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) anche per il trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato di nuova diagnosi che abbiano mutazione patogena BRCA1 e/o BRCA2 e che siano in risposta completa o parziale ad una chemioterapia di prima linea a base di platino. Tale trattamento a breve sarà approvato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e quindi disponibile anche in Italia.

Conoscere lo stato mutazionale germinale delle pazienti affette da carcinoma ovarico è inoltre importante per proporre programmi di sorveglianza mammaria e per le rilevanti implicazioni sulla prevenzione oncologica nei familiari, soprattutto in caso di esito positivo del test BRCA.

Per tale motivo il test BRCA è raccomandato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, già alla diagnosi. Date le importanti implicazioni

psicologiche della problematica eredo-familiare e del coinvolgimento anche dei familiari sani a rischio nel percorso decisionale, è fondamentale che alla paziente sia offerto un adeguato counselling onco-genetico sia pre-test sia post-test. Il test BRCA può essere effettuato sia partendo dal sangue periferico, in grado di evidenziare soltanto le varianti germinali/ereditarie (test germinale), sia partendo dal tessuto tumorale (test somatico), in grado di evidenziare sia le varianti germinali sia quelle somatiche: in questo ultimo caso la natura della variante (germinale o somatica) sarà contestualmente stabilita analizzando un tessuto normale (sangue, altro tessuto). Nel caso di riscontro di variante germinale, oltre alla possibilità di accedere ad eventuale trattamento con inibitore di PARP, la paziente potrà essere indirizzata, attraverso il counseling oncogenetico, ad un percorso preventivo tramite l'avvio di programmi di sorveglianza clinico-strumentale o l'effettuazione di strategie di riduzione del rischio; qualora si rilevata una variante somatica, la paziente potrà comunque accedere al trattamento con PARP-inibitori. Nel caso in cui il laboratorio di riferimento effettui il test a partire da sangue periferico, per le pazienti che hanno un test germinale negativo, è opportuno completare il test anche con la ricerca di varianti BRCA somatiche da tessuto tumorale.

Descrizione (Attività core)

Proporre il test genetico BRCA al momento della diagnosi in tutte le pazienti affette da carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, fornendo un'adeguata informazione le implicazioni cliniche, psicologiche e familiari che il test comporta. Entrambi i test BRCA, su tessuto tumorale oppure su sangue, possono essere utilizzati. Qualora si parta dal test germinale e questo risulti negativo, l'analisi dovrebbe essere completata con il test somatico su tessuto. Qualora si parta dal test somatico e si rilevi una variante, è necessario proporre adeguato counselling oncogenetico e chiarire la natura della variante stessa (solo somatica o germinale).

IL RUOLO DEL PAZIENTE

Nella costruzione del presente PDTA è stato di fondamentale importanza cercare di creare un percorso assistenziale che possa rispondere in maniera diretta alle necessità dei pazienti.

Nel progetto sono state infatti coinvolte due associazioni attive nell'ambito della patologia ovarica: Loto Onlus, associazione delle pazienti affette da carcinoma ovarico e aBRCAdaBRA Onlus, associazione dei soggetti portatori di mutazione dei geni BRCA.

Le rappresentanti delle due associazioni hanno posto dei quesiti ai quali il nostro progetto si propone di rispondere in maniera rapida e con la massima efficacia.

QUESITO 1

Sottoporre a test genetico per la mutazione dei geni BRCA tutte le pazienti con carcinoma ovarico (Loto Onlus)

L'associazione LOTO Onlus ha focalizzato in primis l'attenzione sulla necessità di sottoporre a test genetico per la ricerca della mutazione dei geni BRCA tutte le pazienti alle quali venga diagnosticata una neoplasia ovarica.

Come si evince dal relativo allegato, nel nostro percorso assistenziale, a tutte le pazienti alle quali venga diagnosticata una neoplasia ovarica viene garantita la possibilità di essere sottoposte a consulenza genetica ed eventuale test per la ricerca della mutazione BRCA. Nella Regione Marche è infatti presente un Centro ad alta specializzazione di riferimento Regionale di Genetica Oncologica presso gli Ospedali Riuniti di Ancona, al quale tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico, che sono state prese in carico dagli specialisti coinvolti nel team multidisciplinare, vengono inviate. Presso il Centro di Genetica Oncologica è disponibile un Medico Specialista che effettua la consulenza genetica, ricostruisce l'albero genealogico della famiglia della paziente e pone indicazione all'esecuzione del test genetico. Esso consiste in un prelievo di sangue che può essere eseguito nella stessa giornata della consulenza. La paziente con diagnosi di carcinoma ovarico viene avviata in tempi rapidi a consulenza e successivo test genetico. Tenuto conto dell'importanza di tale approfondimento soprattutto in previsione delle terapie di cui la paziente potrebbe beneficiare in futuro, l'obiettivo del nostro percorso è proprio quello di garantire, tramite la presa in carico, la possibilità di avere un rapido accesso a questa fondamentale opportunità diagnostica e terapeutica.

QUESITO 2

Necessità di eseguire il trattamento chirurgico in centri di riferimento specializzati (Loto Onlus)

Il secondo punto su cui è stata posta l'attenzione dall'associazione LOTO riguarda la necessità di una chirurgia in centri di riferimento specializzati, tenuto conto dell'impatto prognostico di una chirurgia ottimale. Nel nostro modello organizzativo, come si evince dalle raccomandazioni n° 9, 47 e 81, l'atto chirurgico viene demandato a centri di riferimento che mantengono un adeguato standard di qualità riconosciuto a livello regionale.

Non da meno, come sottolineato dall'associazione, è la necessità di una gestione condivisa dal team multidisciplinare per la creazione del più appropriato percorso terapeutico. La gestione multidisciplinare è parte fondamentale del nostro modello organizzativo (vedi raccomandazioni n° 48 e 49), tale per cui tutte le pazienti con nuova diagnosi afferite presso un determinato Centro vengono sottoposte all'attenzione degli specialisti che fanno parte del team e che in una seduta settimanale discutono e definiscono l'iter terapeutico più appropriato.

La gestione condivisa consente di garantire accesso immediato alle cure, offrendo alle pazienti la miglior opportunità terapeutica disponibile.

QUESITO 3

Necessità di coinvolgimento dei Medici di Medicina generale nel percorso diagnostico e terapeutico delle pazienti affette da neoplasia ovarica (Loto Onlus)

La terza questione messa in luce dai rappresentanti della LOTO coinvolti nella costituzione del nostro PDTA, è quella relativa alla necessità di coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale.

Come risulta evidente dalle flow chart, il Medico di Medicina Generale è spesso il primo Professionista che intercetta la paziente durante le prime fasi della diagnosi e che garantisce in prima persona l'adesione ai programmi di sorveglianza, ed in seconda battuta a quelli diagnostici e terapeutici. Obiettivo del nostro progetto è quello di incentivare la divulgazione in ambito territoriale della corretta gestione diagnostico-terapeutica della paziente con carcinoma ovarico. La condivisione delle problematiche diagnostiche, terapeutiche ed assistenziali con i medici che operano sul territorio, consente a tutti gli effetti una presa in carico globale della paziente in un'ottica di gestione condivisa di tutte le scelte mediche.

QUESITO 4

Necessità di individuare centri di riferimento regionali per la gestione delle pazienti con neoplasia ovarica, percorsi di accesso diretto ai programmi dedicati di sorveglianza, di oncofertilità e di chirurgia profilattica (aBRCAdaBRA Onlus)

L'altra associazione coinvolta nella stesura del PDTA è la aBRCAdaBRA Onlus, associazione dei pazienti portatori delle mutazioni BRCA; come già evidenziato in risposta ai quesiti posti dall'associazione LOTO, con il nostro documento intendiamo dar voce alle specifiche esigenze di queste pazienti, in considerazione della prevalenza della mutazione BRCA nel carcinoma ovarico e delle conseguenti necessità assistenziali e di sorveglianza.

Per rispondere ai quesiti posti alla nostra attenzione dall'associazione aBRCAdaBRAOnlus, senza dubbio sarà compito successivo degli specialisti che a livello regionale hanno approvato il modello quello di farsi portavoce presso le istituzioni, al fine di individuare i centri di riferimento a livello regionale in cui possano essere eventualmente attivati, come richiesto dai rappresentanti dell'associazione, percorsi di accesso diretto ai programmi dedicati di sorveglianza, di oncofertilità e di chirurgia profilattica.

QUESITO 5

Necessità di prevedere un supporto psico-oncologico delle pazienti (aBRCAdaBRA Onlus)

Inoltre, per quel che riguarda la multidisciplinarietà dei professionisti coinvolti, cardine del nostro modello organizzativo, questa contempla anche l'integrazione nel percorso di figure professionali dedicate che possano garantire efficiente risposta alle necessità di supporto psicologico delle pazienti prese in carico, in ogni momento dell'iter diagnostico-terapeutico ed assistenziale.

Il model PDTA proposto infatti si pone l'obiettivo di fornire un modello di percorso diagnostico terapeutico ed assistenziale per le pazienti affette da carcinoma ovarico, che sia condiviso a livello regionale e che preveda la presa in carico globale dei pazienti rimanendo in linea con gli standard di cura nazionali.

I pazienti e le associazioni che li rappresentano sono interlocutori imprescindibili, anima del modello organizzativo. Punto cruciale è infatti la condivisione di informazioni e la loro diretta trasmissione sul territorio, utilizzando come tramite le associazioni. Nella costituzione del nostro modello si è provveduto al coinvolgimento diretto dei pazienti e dei loro rappresentanti, in un'ottica di collaborazione e reciproca fiducia nella condivisione di un percorso diagnostico-terapeutico volto alla presa in carico globale del paziente.

SISTEMA DI MONITORAGGIO (Criteri - Indicatori - Standard)

	INDICATORE	STANDARD*	FORTE DELL'INDICATORE
1	Proporzione di pazienti che vengono discussi dal Team Multidisciplinare	95%	ESGO ¹ -NHS Scotland ²
2	Numero di interventi chirurgici per carcinoma ovarico eseguiti per Centro	> 20	ESGO
3	Degenza media per intervento chirurgico per carcinoma ovarico		PNE ³ (modificato)
4	Riammissione ospedaliera a 30 gg post intervento chirurgico per carcinoma ovarico	< 10%	PNE (modificato)
5	Mortalità intraospedaliera in seguito ad intervento chirurgico per carcinoma ovarico	< 5%	PNE (modificato)
6	Proporzione di pazienti che eseguono il test BRCA 1-2	95%	AIOM ⁴
7	Evidenza di un PDTA operativo per ogni Nodo della rete (HUB/Spoke)	100%	NICE ⁵ (modificato)

* in assenza di standard provenienti da fonti accreditate di buona qualità il Gruppo ha definito dei valori di riferimento.

¹ ESGO - Advanced (Stage III-IV) Ovarian Cancer Surgery Quality Indicators - 2019

² NHS Scotland - Ovarian Cancer Quality Performance Indicators - 2018

³ Agenas - Programma Nazionale Esiti

⁴ AIOM - I tumori ovarici - Linee Guida. Edizione 2018

⁵ NICE - OvarianCancerPathway



ALLEGATO 1

COUNSELLING E TEST GENETICO BRCA

La prevalenza di varianti patogenetiche germinali BRCA in pazienti affette da carcinoma ovarico è superiore al 10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla storia familiare. Tra le pazienti affette da neoplasia dello spettro BRCA (carcinoma ovarico e carcinoma mammario), ed eventualmente nella loro famiglia, è possibile individuare i portatori di mutazioni a carico dei geni BRCA 1 e 2 effettuando un apposito test genetico.

L'individuazione dei soggetti candidabili al test genetico BRCA viene effettuata durante una apposita *consulenza genetica*, che rappresenta il momento principale di informazione del paziente sulle possibilità di diagnosi, di prevenzione e di intervento terapeutico offerte dal test genetico. L'indagine genetica permette di identificare i pazienti portatori di mutazioni predisponenti BRCA, anche prima che la sindrome si manifesti, permettendo così una sorveglianza e un trattamento curativo dei soggetti a rischio.

La consulenza genetica è un processo multifasico comprendente una serie di tappe: counselling pre-test, esecuzione del test genetico, interpretazione del risultato del test, comunicazione dei risultati al paziente e counselling post-test.

COUNSELLING PRE-TEST

Il counselling genetico è rivolto, in prima istanza, al paziente che ha già sviluppato il tumore.

La consulenza con un medico oncologo/genetista prevede un incontro preliminare con il paziente, per introdurlo all'argomento del test genetico. Il primo passo risiede poi nella raccolta accurata dell'anamnesi familiare, realizzata mediante la costruzione dell'albero genealogico, che permette di riassumere visivamente tutte le informazioni sulla storia familiare del paziente, evidenziando eventuali familiari colpiti da tumore, il tipo di neoplasia sviluppata e l'età di insorgenza.

Nella fase pre-test viene inoltre esaminata la documentazione medica relativa alla neoplasia o dalle lesioni pre-neoplastiche da cui è affetto il probando, tra cui esami diagnostici endoscopici eseguiti, tipo di intervento chirurgico a cui il probando è stato sottoposto, esame istologico della lesione, trattamenti oncologici ricevuti. Sulla base delle informazioni mediche raccolte in merito alla diagnosi clinica e patologica dei probandi e della familiarità evidenziata dall'albero genealogico, il Medico decide quali soggetti sono candidabili ad esecuzione di test genetico. Nel caso delle pazienti affette da carcinoma ovarico, il test genetico viene proposto al momento della diagnosi a tutte le pazienti affette da carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo.

Il medico deve inoltre esporre al paziente le finalità del test e tutte le sue implicazioni, anche psicologiche, rassicurarlo riguardo alla tutela della privacy garantendo l'assoluta segretezza sull'esito del test e raccogliergli il consenso informato. Il consenso è lo strumento attraverso cui si attua il principio etico del rispetto dell'autonomia individuale, che nel caso di qualsiasi intervento in campo genetico ne è il presupposto fondamentale. Il paziente deve inoltre indicare se desidera o meno che il risultato del test possa essere comunicato anche ai suoi familiari (per esempio i figli) e, in caso positivo, indicarne i nomi.

TEST GENETICO

Se i dati clinici e l'analisi dell'albero genealogico suggeriscono una sospetta familiarità per il tumore, il test viene proposto al probando. Se il paziente accetta di sottoporsi all'indagine, viene prelevata una piccola quantità di sangue. Dai leucociti presenti nel sangue periferico prelevato verrà estratto il DNA. Attraverso tecniche di biologia molecolare, viene ricercata la presenza di un'eventuale mutazione nei geni correlati alle diverse sindromi.

La metodica di laboratorio utilizzata è lo studio della sequenza del DNA previa amplificazione del DNA estratto dal campione di sangue mediante PCR (Polymerase Chain Reaction), che permette di evidenziare mutazioni nella sequenza del DNA con una notevole sensibilità, anche nel caso di mutazioni molto piccole quali le mutazioni puntiformi. A completamento diagnostico, il test viene approfondito con ulteriori metodiche di laboratorio quali MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), in grado di rilevare ampi riarrangiamenti genici, non identificabili attraverso le tecniche di sequenziamento diretto.

INTERPRETAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST

Data la sua complessità, il test genetico spesso non è semplicemente positivo o negativo. Il risultato del test può essere:

- Test positivo o informativo: in caso di identificazione di una mutazione il cui significato patogenetico sia noto (ossia l'associazione con la malattia).
- Test incerto: in caso di identificazione di una mutazione di significato patogenetico sconosciuto, cioè non identificabile con certezza come correlata o meno alla malattia
- Test non informativo: quando nessuna mutazione è riscontrata. Questo può essere dovuto sia ai limiti delle metodiche di analisi utilizzate (per cui la mutazione è presente ma le tecniche non riescono ad individuarla), a mutazioni presenti in geni diversi da quelli analizzati e non attualmente conosciuti, oppure alla reale assenza di mutazione.

Il vero test negativo è solo quello che non rileva mutazioni in una persona che proviene da una famiglia in cui la mutazione è presente ed è nota.

COMUNICAZIONE DEI RISULTATI E COUNSELLING POST-TEST

Nel momento della raccolta del consenso informato il paziente deve dichiarare esplicitamente se desidera conoscere i risultati del test. In questo caso il risultato viene discusso con il medico.

- Test positivo: se è stata riscontrata una mutazione patogenetica in uno dei geni analizzati significa che la neoplasia è verosimilmente insorta su base ereditaria. La stessa mutazione può essere presente anche negli altri familiari. Al paziente vengono presentate le prospettive terapeutiche e le indagini preventive indicate, e viene inoltre invitato a proporre ai suoi familiari la possibilità di sottoporsi all'indagine genetica. Il consenso del paziente è essenziale per poter proporre ai familiari l'esecuzione del test genetico.
- Test non informativo: se il test genetico non ha riscontrato mutazioni nei geni analizzati, il risultato viene definito come "non informativo", cioè non è possibile escludere con assoluta certezza che esista un difetto su base ereditaria in un altro gene oppure che il difetto esistente non sia rilevabile con le metodiche di laboratorio attualmente in uso.

La comunicazione del risultato deve comprendere anche la proposta delle misure di prevenzione e screening consigliate al paziente ed, eventualmente, ai familiari.

Andrebbe inoltre fornito eventuale supporto psicologico, al fine di aiutare il paziente ad affrontare le implicazioni di una patologia ereditaria nelle dinamiche familiari.



ALLEGATO 2

ATTIVITÀ DEL CENTRO AD ALTA SPECIALIZZAZIONE DI RIFERIMENTO REGIONALE DI GENETICA ONCOLOGICA “Prof. Riccardo Cellerino”

È importante che in un model finalizzato a descrivere un PDTA regionale sia individuato ed accreditato un Centro di riferimento regionale di Alta Specializzazione in Genetica Oncologica operante in collaborazione con le strutture di Oncologia Medica presenti nel territorio regionale, con Specialisti e Medici di Medicina Generale.

Il Centro dovrebbe offrire consulenze genetiche in campo oncologico ai soggetti (e relative famiglie) che sono, o ritengono di essere, ad aumentato rischio di tumore a causa di una predisposizione su base ereditaria.

La consulenza identifica i soggetti portatori di mutazioni che favoriscono lo sviluppo di tumori e suggerisce la gestione delle problematiche che ne derivano (possibilità di prevenzione e/o diagnosi precoce, come adattare alle proprie scelte personali le opzioni disponibili, come affrontare il peso psicologico di una situazione ad alto rischio, ecc.).

Le attività del Centro dovrebbero comprendere la selezione dei pazienti, il counselling genetico (pre- e post-test) e l'esecuzione del test.

Nella Regione Marche è presente il **Centro di riferimento Regionale di Alta Specializzazione in Genetica Oncologica “Prof. Riccardo Cellerino”**, attivo presso la Clinica Oncologica A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona - Università Politecnica delle Marche, unico nella Regione che opera in collaborazione con le strutture di Oncologia Medica presenti nel territorio regionale, con Specialisti e Medici di Medicina Generale.

I soggetti afferenti al Centro accedono alla prestazione ambulatoriale mediante impegnativa mutualistica.

Nella pratica clinica, i pazienti riferiti al Centro di Genetica Oncologica sono principalmente quelli affetti da tumore di mammella e/o ovaio (mutazione a carico dei geni BRCA1/2), quelli con tumori del colon e/o endometrio e/o di altre sedi che rientrano nella Sindrome di Lynch e i pazienti con poliposi del tratto gastro-intestinale.

Il Centro è contattabile al n. 071/2206151

PROPOSTA DI UN

modelPDTA

per la gestione delle pazienti affette da
NEOPLASIA OVARICA

APPENDICE 1

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI REPERITE DALLA LETTERATURA PER
OGNI SPECIFICA FASE DI GESTIONE DEL PAZIENTE
E RELATIVO COLLEGAMENTO CON IL PDTA

APPENDICE

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI REPERITE DALLA LETTERATURA PER OGNI SPECIFICA FASE DI GESTIONE DEL PAZIENTE E RELATIVO COLLEGAMENTO CON IL PDTA

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
42	Diagnosis And Preoperative Workup	Esame obiettivo	ESGO 2017	Opinione di esperti	Clinical examination, including abdominal, vaginal, and rectal examinations; assessment of the breast, groins, axilla, and supraclavicular areas; and auscultation of the lungs should be performed.	Positiva forte
43	Diagnosis And Preoperative Workup	Ecografia transvaginale	ESGO 2017	B	Routine pelvic (transvaginal and transabdominal) ultrasound should be used as a primary workup tool in any adnexal mass.	Positiva forte
44	Diagnosis And Preoperative Workup	Esame strumentali	ESGO 2017	B	Specialised pelvic, abdominal, and thoracic complementary imaging should be performed in case of suspected carcinoma of the ovary, or indeterminate or suspicious masses at routine ultrasound examination.	Positiva forte
45	Diagnosis And Preoperative Workup	Markers tumorali	ESGO 2017	Opinione di esperti	A tumour marker assessment should be performed for at least CA 125 levels. HE4 has also been proposed. Additional markers, including AFP, hCG, LDH, CEA, CA 19-9, inhibin B or AMH, would be useful in specific circumstances such as young age, or estradiol, testosterone, imaging suggesting a mucinous, or non-epithelial, or tumour of extra-adnexal origin.	-
84	Diagnosis And Preoperative Workup	Esami strumentali	ESGO-E-SMO 2018	C	Diagnostic work-up with computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, or diffusion weighted whole body magnetic resonance imaging, and expert ultrasound or diagnostic laparoscopy should be used to assess the extent of disease.	Positiva debole (C)
46	Specialised Multidisciplinary Decision-Making	Centralizzazione dei pazienti	ESGO 2017	C	Women with non-emergency clinical presentation and suspected adnexal/peritoneal malignancy should be referred to a specialist in gynaecologic oncology.	-
47	Specialised Multidisciplinary Decision-Making	Centralizzazione dei pazienti	ESGO 2017	Opinione di esperti	Surgery in low-volume and low-quality centres is discouraged. The existence of an intermediate care facility and access to an intensive care unit management are required. Participation in clinical trials is a quality indicator.	-
48	Specialised Multidisciplinary Decision-Making	Pianificazione pre-operatoria	ESGO 2017	C	Treatment should be preoperatively planned at a multidisciplinary team meeting, after a workup aimed at ruling out (1) unresectable metastases and (2) secondary ovarian and peritoneal metastasis from other primary malignancies when family history, symptoms, radiological features, or Ca125/CEA ratio is suggestive. Informed consent of the patient must be obtained.	-
49	Specialised multidisciplinary decision-making	Debriefing post-operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	All patients should be reviewed postoperatively at a gynaecological oncology multidisciplinary meeting.	-

FASE DIAGNOSTICA

MULTIDISCIPLINARIETÀ

TRATTAMENTO CHIRURGICO

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
81	Specialised multidisciplinary decision-making	Centralizzazione dei pazienti	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	The selection of patients for primary debulking surgery or neo-adjuvant treatment must be performed in a specialist ovarian cancer centre (according to the ESGO Quality recommendations 2017) in a multidisciplinary setting	Positiva forte (A)
1	Terapia chirurgica	Stadiazione	AIOM 2018	A	In caso di diagnosi di neoplasia ovarica maligna si dovrebbe prendere in considerazione una stadiazione chirurgica intensiva	Positiva forte
2	Terapia chirurgica	Ristadiazione	AIOM 2018	B	Nel caso in cui lo stadio di malattia venisse valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, può essere presa in considerazione una ristadiazione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia	Positiva debole
3	Terapia chirurgica	Ristadiazione	AIOM 2018	B	La tecnica laparoscopica può essere presa in considerazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale.	Positiva debole
4	Terapia chirurgica	Ristadiazione	AIOM 2018	A	La procedura di "second look" (verifica chirurgica in remissione clinica completa al completamento dei 6 cicli chemioterapia di I linea) nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi non deve essere presa in considerazione	Negativa forte
5	Terapia chirurgica	I-II stadio	AIOM 2018	B	Nelle pazienti con malattia in stadio iniziale la chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione in associazione ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale.	Positiva forte
6	Terapia chirurgica	I-II stadio	AIOM 2018	B	La ristadiazione laparoscopica dovrebbe essere presa in considerazione solo se eseguibile da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme.	Positiva forte
7	Terapia chirurgica	I-II stadio	AIOM 2018	C	La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non dovrebbe essere presa in considerazione se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.	Negativa debole
50	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	B	Midline laparotomy is recommended to surgically manage early ovarian cancers. Apparent stage I could potentially be managed laparoscopically by a gynaecological oncologist with the appropriate expertise able to perform an adequate surgical staging laparoscopically. Rupture of an intact primary tumour with spillage of tumour cells at the time of dissection and extraction of the specimen should be avoided.	-
51	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	B	Intraoperative rupture of a yet-unruptured adnexal mass should be avoided.	-

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
52	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Esame estemporaneo	ESGO 2017	B	The availability of frozen section may allow the necessary surgical assessment to be completed at the time of initial surgery. It is understood that frozen section may not be conclusive and that definitive pathology is the gold standard of diagnosis.	-
53	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Esame estemporaneo	ESGO 2017	Opinione di esperti	In the absence of frozen section or in the case of an inconclusive frozen section, a two-step procedure should be preferred.	-
54	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy are standard.	-
55	Surgical Management For Stage I-II Ovarian Cancer	Fertility Sparing	ESGO 2017	C	Fertility-preserving surgery (unilateral salpingo-oophorectomy) should be offered to selected premenopausal patients desiring fertility.	-
56	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	B	Laparoscopic restaging is an acceptable approach if performed by a gynaecologic oncologist with adequate expertise to perform a comprehensive assessment.	-
57	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Visual assessment of the entire peritoneal cavity is recommended.	-
58	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	C	Peritoneal washings or cytology, taken prior to manipulation of the tumour, are recommended.	-
59	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	C	When no suspicious implants are found in the pelvis, paracolic areas, and subdiaphragmatic areas, blind peritoneal biopsies are recommended.	-
60	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	C	At least infracolic-omentectomy is recommended.	-
61	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	B	Bilateral pelvic and para-aortic lymph node dissection up to the level of the left renal vein (with the exception of stage I expansile type mucinous adenocarcinomas) are recommended	-
62	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	When early carcinoma is incidentally found at surgery for a suspected 'benign' condition, second surgical procedure will be required when the patient has not been comprehensively staged.	-

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
63	Surgical management for stage i-ii ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Reassessment for the only purpose of performing appendectomy is not mandatory even in case of mucinous histology if the appendix has been examined and found normal.	-
9	Terapia chirurgica	stadio avanzato	AIOM 2018	C	Donne con un sospetto clinico di carcinoma ovarico, dovrebbero essere inviate presso centri di riferimento per il trattamento della patologia ad uno specialista in ginecologia oncologica (ginecologo oncologo con accreditamento oppure o chirurgo competente nella gestione di pazienti con neoplasie ginecologiche maligne, che occupi più del 50 % della sua attività, oppure che abbia completato una fellowship). Dovrebbe essere scoraggiata la chirurgia in centri con scarsi volumi o scarsa qualità chirurgica	Positiva forte
10	Terapia chirurgica	stadio avanzato	AIOM 2018	A	La resezione completa di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico. L'esecuzione di chirurgia incompleta (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere scoraggiata.	Positiva forte
11	Terapia chirurgica	stadio avanzato	AIOM 2018	B	La tecnica laparoscopica può trovare applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoreducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo.	Positiva debole
12	Terapia chirurgica	stadio avanzato	AIOM 2018	A	La linfoadenectomia sistematica non deve essere presa in considerazione nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato e senza evidenza di malattia linfonodale alla valutazione pre e intraoperatoria	Negativa forte
13	Terapia chirurgica	stadio avanzato IIIC-IV	AIOM 2018	B	Negli stadi avanzati, l'approccio chirurgico primario dovrebbe essere preso in considerazione, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato rischio anestesiológico (ASA), o quando la disseminazione tumorale è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale, da parte di un chirurgo esperto	Positiva forte
14	Terapia chirurgica	stadio avanzato IIIC-IV	AIOM 2018	A	La chirurgia di intervallo dovrebbe essere presa in considerazione dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante alle pazienti in grado di tollerare la chirurgia, con malattia responsiva alla chemioterapia neoadiuvante, in cui sia possibile il raggiungimento della resezione chirurgica completa	Positiva forte
15	Terapia chirurgica	stadio avanzato IIIC-IV	AIOM 2018	D	Nel caso in cui le pazienti non siano state sottoposte a chirurgia d'intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoreduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione dopo altri 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante su basi individuali e in casi selezionati	Positiva debole
16	Terapia chirurgica	stadio avanzato IIIC-IV	AIOM 2018	D	Una paziente con malattia inoperabile che progredisca durante chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere operata ad eccezione di casi in cui vi sia l'intento di palliare sintomi non trattabili in maniera conservativa.	Negativa debole
17	Terapia chirurgica	stadio avanzato IIIC-IV	AIOM 2018	Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio IIIC-IV a prognosi più sfavorevole la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere presa in considerazione.	Positiva debole

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMAN-DAZIONE
64	surgical management for stage iii-iv ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Midline laparotomy is required to manage stage III-IV ovarian cancers.	-
65	surgical management for stage iii-iv ovarian cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	A	Complete resection of all visible disease is the goal of surgical management. Voluntary use of incomplete surgery (upfront or interval) is discouraged.	-
66	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Criteria against abdominal debulking are: • Diffuse deep infiltration of the root of small bowel mesentery; • Diffuse carcinomatosis of the small bowel involving such large parts that resection would lead to short bowel syndrome (remaining bowel < 1.5 m), • Diffuse involvement/deep infiltration of Stomach/duodenum (limited excision is possible), and Head or middle part of pancreas (tail of the pancreas can be resected); • Involvement of truncus coeliacus, hepatic arteries, left gastric artery (coeliac nodes can be resected).	Positiva forte
67	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO 2017	Opinione di esperti	Metastatic (stage IVB) disease may be resectable. Central or multisegmental parenchymal liver metastases, multiple parenchymal lung metastases (preferably histologically proven), nonresectable lymph node metastases, and multiple brain metastases are not resectable.	-
68	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Chirurgia primaria	ESGO 2017	A	Primary surgery is recommended in patients who can be debulked upfront to no residual tumour with a reasonable complication rate.	-
69	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Chirurgia primaria	ESGO 2017	Opinione di esperti	Risk-benefit ratio is in favour of primary surgery when: • There is no unresectable tumour extent • Complete debulking to no residual tumour seems feasible with reasonable morbidity, taking into account the patient's status. Decisions are individualised and based on multiple parameters. • Patient accepts potential supportive measures as blood transfusions or stoma.	-
70	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Chirurgia di intervallo	ESGO 2017	A	Interval debulking surgery should be proposed to patients fit for surgery with response or stable disease compatible with complete resection.	-
71	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Chirurgia di intervallo	ESGO 2017	Opinione di esperti	If a patient did not have the opportunity of surgery after 3 cycles, then a delayed debulking after more than 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy may be considered on an individual basis.	-
72	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Progressione durante terapia medica	ESGO 2017	Opinione di esperti	A patient with inoperable tumour who progresses during neoadjuvant chemotherapy should not be operated unless for palliative reasons that cannot be managed conservatively. Careful review of pathology in serous adenocarcinoma (possible lowgrade) and additional workup in mucinous adenocarcinoma (possible GI tract secondary) is recommended when applicable in this circumstance.	-

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMAN-DAZIONE
82	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Complete tumor resection at upfront debulking is the most important prognostic factor for patients with advanced ovarian cancer and is the main goal of surgery.	Positiva forte (A)
83	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	When complete surgery with no macroscopic visible disease appears feasible(both spread of the disease and general condition of the patient), primary upfront debulking should be offered.	Positiva debole (B)
85	Surgical Management For Stage Iii-Iv Ovarian Cancer	Tecnica chirurgica	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Patients are not candidate for primary surgery, if the following spread of disease among other factors, is present: • Diffuse deep infiltration of the root of small bowel mesentery; • Diffuse carcinomatosis of the small bowel involving such large parts that resection would lead to short bowel syndrome (remaining bowel < 1.5 m), • Diffuse involvement/ deep infiltration of Stomach/duodenum, and Head or middle part of pancreas; • Involvement of truncus coeliacus, hepatic arteries, left gastric artery; • Central or multisegmental parenchymal liver metastases; • Multiple parenchymal lung metastases (preferably histologically proven); • Non-resectable lymph nodes; • Brain metastases	Positiva forte (A)
18	Terapia Chirurgica	malattia recidivata	AIOM 2018	ALTA	La chirurgia citoreducente secondaria può essere presa in considerazione in caso di recidiva di malattia con intervallo libero da platino > 6 mesi in caso di : PS ECOG=0, ascite < 500 ml e citoreduzione primaria ottimale con RT=0 o stadio FIGO I-II alla diagnosi. La chirurgia secondaria trova inoltre indicazione per il controllo della sintomatologia conseguente al coinvolgimento dell'apparato intestinale/urinario	Positiva debole
73	Minimum Required Information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	All necessary information about sites and size of the disease, tumour dissemination patterns, resections performed, and residual disease should be available in the operation protocol.	-
74	Minimum Required Information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	The operation protocol should be systematically structured. Tumour dissemination patterns with site and size of the tumour lesions should be described at the beginning of the operation protocol.	-
75	Minimum required information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	All areas of the abdominal and pelvic cavity should be evaluated and described.	-
76	Minimum required information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	All the completed surgical procedures should be mentioned.	-
77	Minimum required information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	If any, the size and location of residual disease should be described at the end of the operation protocol. Reasons for not achieving complete cytoreduction must be defined.	-
78	Minimum required information	Descrizione atto operatorio	ESGO 2017	Opinione di esperti	At the minimum, the information contained in the ESGO operative report must be present.	-
79	Minimum required information	Referto esame istologico	ESGO 2017	Opinione di esperti	The pathology report should contain all necessary information.	-

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
80	Minimum required information	Report morbilità e mortalità	ESGO 2017	Opinione di esperti	Surgical morbidity and mortality should be assessed and recorded, and selected cases should be discussed at morbidity and mortality conferences.	-
19	Terapia medica	Trattamento adiuvante stadio I e II secondo FIGO	AIOM 2018	A	I tumori ovarico stadio I- II dovrebbero essere considerati per un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino per 6 cicli	Positiva forte
22	Terapia medica	stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO	AIOM 2018	A	Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIbIV- sec. FIGO), la combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni) per 6 cicli dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte
23	Terapia medica	stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO	AIOM 2018	B	Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) i regimi con carboplatino associato a doxorubicina liposomiale o docetaxel possono essere considerati come possibile alternativa	Positiva debole
24	Terapia medica	stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO	AIOM 2018	A	La schedula dose dense non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione né la sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma epiteliale ovarico avanzato pertanto non deve essere presa in considerazione in prima intenzione.	Negativa forte
25	Terapia medica	stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO	AIOM 2018	A	La schedula settimanale Carboplatino AUC 2+ Paclitaxel 60 mg/mq gg1,8,15 q 21 ha dimostrato un miglioramento della qualità di vita rispetto alla schedula tri-settimanale e dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti fragili	Positiva forte
86	bevacizumab as first line treatment	bevacizumab	ESGO-E-SMO 2018	A	Bevacizumab (15 mg/kg or 7.5 mg/kg every 3 weeks for maximum of 15 months) improves progression-free survival in patients with stage III/IV ovarian cancer and should be considered in addition to carboplatin and paclitaxel	Positiva forte (A)
89	Weekly regimens in first line		ESGO-E-SMO 2018	A	Incorporation of weekly chemotherapy into first-line treatment for women with epithelial ovarian cancer does not improve progression-free survival or overall survival in population of western countries.	Positiva forte (A)
90	Weekly regimens in first line		ESGO-E-SMO 2018	A	The schedule of weekly chemotherapy with Carboplatin (AUC2) and Paclitaxel (60 mg/m2) shows better quality of life and reduced toxicity (e.g. alopecia, neuropathy) compared to standard 3-weekly schedule and can be considered.	Positiva debole (B)
91	Weekly regimens in first line		ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Weekly chemotherapy cannot be regarded as a substitution for bevacizumab.	Positiva debole (B)
92	Weekly regimens in first line		ESGO-E-SMO 2018	A	3-weekly carboplatin-paclitaxel remains the standard-of-care chemotherapy of first-line ovarian cancer treatment	Positiva forte (A)
27	Terapia medica	stadio avanzato: chemioterapia di mantenimento/ consolidamento	AIOM 2018	Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione	Positiva debole

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
28	Terapia medica	stadio avanzato: chemioterapia di mantenimento/ consolidamento	AIOM 2018	Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte
29	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con malattia platino resistente con indicazione alla chemioterapia, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento monochemioterapico, laddove non fosse possibile offrire la combinazione con bevacizumab	Positiva forte
30	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con malattia platino sensibile dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento con carboplatino in combinazione con paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina liposomiale peghilata	Positiva forte
31	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con recidiva tra 6 e 12 mesi, non candidate a platino, può essere presa in considerazione la combinazione di trabectedina e doxorubicinapegilata	Positiva debole
32	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con malattia recidivata e PFI tra 6 e 12 mesi la sequenza di terapia a base di platino seguita da un non platino dovrebbe essere presa in considerazione rispetto ad un single agent non platino seguita da platino	Positiva forte
33	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, quando il bevacizumab non è stato precedentemente utilizzato	Positiva forte
34	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti BRCA mutate con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino, che rispondono al platino, dovrebbe essere presa in considerazione la aggiunta di olaparib come mantenimento dopo chemioterapia a base di platino	Positiva forte
35	Terapia medica	Terapia di II linea	AIOM 2018	A	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino, che rispondono al platino, la aggiunta di niraparib come mantenimento dopo chemioterapia a base di platino dovrebbe essere considerata indipendentemente dallo stato mutazionale	Positiva forte
93	Intraperitoneal chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy	Intraperitoneal chemotherapy	ESGO-E-SMO 2018	A	Intraperitoneal chemotherapy is not a standard of care as first-line treatment	Positiva forte (A)
94	Intraperitoneal chemotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy	ESGO-E-SMO 2018	B	Hyperthermicintraperitoneal chemotherapy is not a standard of care as first-line treatment	Positiva forte (A)

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
37	Follow up	Paziente unfit	AIOM 2018	D	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	Positiva forte
38	Follow up	Paziente unfit	AIOM 2018	D	Visita ginecologica ogni 6 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni	Positiva debole
39	Follow up	Paziente unfit	AIOM 2018	A	L'incremento del solo CA125 (ricidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento in assenza di evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia.	Positiva debole
41	Cure palliative		AIOM 2018	Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"	Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative) Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)
102	Recurrent disease	Monitoring and follow-up strategy	ESGO-E-SMO 2018	B	Follow up should be offered, and the value should be discussed individually with patients as there is uncertainty about the benefit of early diagnosis and treatment of recurrent disease.	Positiva debole (B)
103	Recurrent disease	Place of surgery	ESGO-E-SMO 2018	A	Complete cytoreductive surgery followed by systemic treatment improves progression-free survival and extends benefit up to the next line of treatment in selected patients with first recurrence of ovarian cancer; overall survival data are not yet mature. Patients eligible for cytoreductive surgery should be informed about this option.	Positiva forte (A)
104	Recurrent disease	Place of surgery	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Complete cytoreductive surgery in second or later recurrence may provide benefit in selected patients and specialized centers.	Positiva forte (A)
105	Recurrent disease	Place of surgery	ESGO-E-SMO 2018	D	In recurrent ovarian cancer hyperthermic intraperitoneal chemotherapy added to cytoreductive surgery has not been prove to be beneficial in appropriately designed prospective studies.	Positiva forte (A)
106	Recurrent disease	Place of surgery	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Malignant bowel obstruction should be managed in individual basis. There is lack of evidence for optimal management and a need for clinical trials to evaluate medical, endoscopic and surgical approaches.	Positiva forte (A)
107	Recurrent disease	Molecularlytargetedtherapy	ESGO-E-SMO 2018	A	Bevacizumab in combination with platinum based 2nd-line chemotherapy (gemcitabine or paclitaxel) followed by bevacizumab maintenance as proven benefit with respect to tumour response rate and progression-free survival, and could be recommended.	Positiva forte (A)
108	Recurrent disease	Molecularlytargetedtherapy	ESGO-E-SMO 2018	A	Bevacizumab in combination with 2nd or 3rd line non-platinum chemotherapy (weekly paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, topotecan) has proven benefit with respect to tumour response rate and progression-free survival, and has been associated with improvement in quality of life, and could be recommended.	Positiva forte (A)

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
109	Recurrent disease	Molecularlytargetedtherapy	ESGO-E-SMO 2018	A	PARP inhibitors (olaparib, niraparib and rucaparib) when given as maintenance therapy following a response to platinum-based 2nd- or higher line of treatment have proven benefit with respect to progression-free survival, and could be recommended. For olaparib, a benefit has been shown in quality-of-life adjusted progression-free survival and treatment beyond progression to the next line of treatment.	Positiva forte (A)
110	Recurrent disease	Molecularlytargetedtherapy	ESGO-E-SMO 2018	C	PARP inhibitors (rucaparib, olaparib) are active as monotherapy in patients with a BRCA mutation and could be considered.	Positiva debole (B)
111	Recurrent disease	Platinum resistance	ESGO-E-SMO 2018	A-D	There are currently no molecular biomarkers to predict platinum-response. Resistance to platinum in recurrent ovarian cancer is a therapeutic-oriented definition: 1. Proven platinum resistance: progression during platinum therapy 2. Assumed/Expected platinum resistance: early symptomatic relapse with low probability of response to platinum. These patients should be treated with sequential non-platinum therapy adding bevacizumab if indicated. Sensitivity to platinum in recurrent ovarian cancer is a therapeutic-oriented definition: 1. Proven platinum sensitivity: response to platinum; these patients can receive maintenance PARP inhibitors. 2. Assumed/expected platinum sensitivity: previous response to platinum without early symptomatic relapse; these patients should be treated with platinum-based therapy adding bevacizumab or followed by maintenance PARP inhibitor therapy, if indicated. This group includes who did not receive prior platinum or those who received adjuvant platinum post-surgery without any evaluable residual disease to assess chemotherapy response.	Positiva forte (A)
112	Recurrent disease	Platinum resistance	ESGO-E-SMO 2018	D	Platinum-rechallenge following treatment with a non-platinum regimen (monotherapy or combination) could be considered if patient had not progressed during prior platinum therapy.	Positiva forte (A)
113	Recurrent disease	Platinum resistance	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Early palliative care should be integrated into the management of patients with recurrent ovarian cancer.	Positiva forte (A)
114	Recurrent disease	Platinum resistance	ESGO-E-SMO 2018	C	Incorporating health-related quality of life tools in the care of patients with a low probability of response to platinum ay identify patients for whom subsequent therapy is futile, and this information should be discussed with the patient.	Positiva forte (A)
115	Recurrent disease	Maintenancetherapy	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Stopping chemotherapy: • For platinum-based chemotherapy 6 cycles are recommended. More or fewer cycles have not been shown to be beneficial, and consideration should be given to the toxicity. • For non-platinum chemoherapies treatment may be continued as long as there is clinical benefit and treatment is well-tolerated.	Positiva debole (B)
116	Recurrent disease	Maintenancetherapy	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Stopping Bevacizumab: length of treatment remains unclear. Bevacizumab could be continued until symptomatic progression or next line of treatment.	Positiva debole (B)

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
117	Recurrent disease	Maintenance therapy	ESGO-E-SMO 2018	C	Stopping maintenance PARP inhibitors: length of treatment remains unclear. Treatment beyond progression to the next line of treatment may have clinical value.	Positiva forte (A)
118	Recurrent disease	Maintenance therapy	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Patient reported outcomes and health-related quality of life should be integrated into the decision-making and the evaluation of treatment efficacy in all patients with recurrent ovarian cancer.	Positiva forte (A)
119	Recurrent disease	Maintenance therapy	ESGO-E-SMO 2018	Opinione di esperti	Follow-up of quality of life and symptoms should be integrated into routine practice.	Positiva forte (A)
36	Terapia medica	Tumori a basso grado di malignità (borderline) trattamento adiuvante	AIOM 2018	B	Una prima linea chemioterapica adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione per pazienti con diagnosi primaria di tumore ovarico borderline con impianti invasivi, ma va sempre concordata con la paziente informandola in maniera chiara riguardo l'assenza di evidenza scientifica a supporto dell'impiego della chemioterapia.	Positiva debole
95	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Advanced non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	D	Primary debulking surgery with no macroscopic residual disease is of pivotal importance due to the low chemosensitivity in low grade serous, mucinous and clear cell ovarian carcinoma	Positiva forte (A)
96	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Advanced non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	D	Even debulking with residual disease < 1 cm in low grade serous ovarian carcinoma may improve survival when complete cytoreduction is not feasible.	Positiva debole (C)
97	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Advanced non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	A	Carboplatin in combination with Paclitaxel is the standard chemotherapy. Addition of Bevacizumab should be considered.	Positiva debole (B)
98	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Advanced non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	D	Maintenance anti oestrogen therapy after chemotherapy can be considered in low grade serous ovarian carcinoma	Positiva debole (C)
99	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Recurrent non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	A	Secondary debulking surgery should be considered with the aim of no macroscopic residual disease.	Positiva debole (B)

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE
100	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Recurrent non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	D	In low grade serous, low grade endometrioid, mucinous and clear cell carcinoma, chemotherapy is an option but the magnitude of benefit is uncertain.	Positiva debole (B)
101	Non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma	Recurrent non-high grade serous epithelial ovarian carcinoma in first line	ESGO-E-SMO 2018	D	Anti oestrogen therapy can be considered in low grade serous ovarian carcinoma and low grade endometrioid ovarian carcinoma.	Positiva debole (B)
120	Test BRCA come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali	Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia	AIOM - SIGU - SIBIOC - SIA-PEC-IAP 2019		Proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo.	
121	Test BRCA come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali	Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia	AIOM - SIGU - SIBIOC - SIA-PEC-IAP 2019		La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test e rispettando i tempi decisionali della paziente.	
122	Tipologie di test brca	Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia	AIOM - SIGU - SIBIOC - SIA-PEC-IAP 2019		Il gruppo ritiene che si possano utilizzare oggi entrambi i test BRCA, su tessuto tumorale oppure su sangue, ma che sia preferibile, laddove possibile, eseguire in prima istanza il test somatico, considerando in ogni caso che il test, indipendentemente dal tipo di campione utilizzato - sangue o tessuto - richiede standard qualitativi da rispettare ed esperienza di analisi ed interpretazione.	

PROPOSTA DI UN

modelPDTA

per la gestione delle pazienti affette da
NEOPLASIA OVARICA



APPENDICE 2

GOOD PRACTICE POINT (GPP)

APPENDICE GOOD PRACTICE POINT (GPP)

— TERAPIA MEDICA —

ID	AMBITO	SPECIFICA	FONTE	LIVELLO DI EVIDENZA/ QUALITÀ GLOBALE	RACCOMANDAZIONE	FORZA DELLA RACCOMAN-DAZIONE
GPP1	Terapia medica	Terapia di mantenimento con olaparib nelle pazienti BRCA MUTATE	Studio di fase III SOLO-1 (Moore K, et al. N Engl J Med. 2018 Dec 27; 379 (26): 2495 - 2505)	GPP	Sulla base dei risultati dello studio SOLO-1, nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale avanzato (Stadio III-IV), carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario (ad istologia sierosa di alto grado o endometrioidi di alto grado) di nuova diagnosi che abbiano mutazione patogena BRCA1 e/o BRCA2 e che siano in risposta completa o parziale ad una chemioterapia di prima linea a base di platino (almeno 4 cicli eseguiti), potrà essere proposto un trattamento di mantenimento con olaparib. Tale trattamento è già stato approvato dall'EMA e a breve sarà approvato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e quindi disponibile anche in Italia.	Parere di Esperti

Il panel di esperti, pur non disponendo di una specifica raccomandazione a riguardo, ha ritenuto di inserire tale buona pratica in quanto rilevante dal punto di vista clinico per le pazienti affette da carcinoma ovarico con mutazione BRCA.

Bibliografia

Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Di Silvestro P. Maintenance olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858

PROPOSTA DI UN

modelPDTA

per la gestione delle pazienti affette da
NEOPLASIA OVARICA



BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

AIOM - I tumori dell'ovaio - Linee Guida. Edizione 2018

ESGO - Pocket Guidelines: Ovarian Cancer Surgery. 2017

ESMO-ESGO Consensus Conference on Ovarian Cancer. 2018

Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP - Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA delle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. 2019

Con il patrocinio di



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE



Patrocini richiesti



Con la partecipazione di



con le Associazioni

