

REGIONE DEL VENETO



ULSS7
PEDEMONTANA

Via dei Lotti, n. 40
36061 Bassano del Grappa (VI)
Codice fiscale e partita IVA 00913430245

N. 1618 DEL 30/08/2024

DELIBERAZIONE
del

DIRETTORE GENERALE

Nominato con D.P.G.R. n. 13 del 26/02/2024

Coadiuvato dai sigg.:

DIRETTORE AMMINISTRATIVO f.f.

dott.ssa ELISABETTA ZAMBONIN

DIRETTORE SANITARIO

dr. ANTONIO DI CAPRIO

DIRETTORE DEI SERVIZI SOCIO – SANITARI

dott. EDDI FREZZA

OGGETTO: APPROVAZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA.

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AZIENDA ULSS 7 PEDEMONTANA
dott. Carlo Bramezza

Documento informatico firmato digitalmente ai sensi del D. Lgs n. 82/2005, del T.U. n. 445/2000 e norme collegate, il quale sostituisce il documento cartaceo e la firma autografa; il documento informatico è conservato digitalmente negli archivi informatici dell'Azienda.

Proponente: UOC DIREZIONE AMMINISTRATIVA DI OSPEDALE
Anno Proposta: 2024 Numero Proposta: 1636/24

Il Direttore dell'UOC Direzione Amministrativa di Ospedale, nonché Responsabile del procedimento, attesta che la presente proposta di deliberazione è stata regolarmente istruita nel rispetto della vigente normativa nazionale, regionale e regolamentare: per il Dirigente, f.to dott.ssa Michela Piccinini.

Il Dirigente dell'UOC Direzione Amministrativa di Ospedale, relaziona quanto segue.

Premesso che:

- con deliberazione della Giunta Regionale Veneto n. 2067 del 19/11/2013 è stata istituita la Rete Oncologica Veneta, secondo il modello delle reti Hub & Spoke indicato nel PSSR (2012-2016), con l'obiettivo di:
 - garantire la tempestività nella presa in carico dei pazienti;
 - adeguati livelli di cura e di continuità dell'assistenza;
 - equità nelle condizioni di accesso e di fruizione, assicurando sia un'informazione capillare alla cittadinanza in considerazione che, indipendentemente dalle modalità di accesso alle cure oncologiche e dal luogo di residenza, a ogni cittadino devono essere comunque fornite le migliori cure limitandone per quanto possibile i trasferimenti, nel pieno rispetto della sicurezza delle cure erogate, sia una risposta adeguata al fabbisogno regionale ed il controllo dell'appropriatezza prescrittiva ed erogativa;
- tra gli altri obiettivi di non secondaria importanza della Rete Oncologica Veneta ricordiamo quello di:
 - definire e condividere i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore e attivare sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico, orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;
- con Decreto della Giunta Regionale Veneto n. 137 del 03/12/2018, è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le pazienti affette da carcinoma ovarico;
- il Gruppo di Lavoro Aziendale che ha concluso la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Trattamento Chirurgico di Pazienti con Carcinoma Ovarico Epiteliale in oggetto, è stato istituito in data 31/07/2023, ed è composto come di seguito indicato:

Dr.ssa Sara Fantinato Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia ospedale Santorso,
Dr.ssa Valentina Bresciani U.O.C. Ostetricia e Ginecologia ospedale Santorso,
Dr. Roberto Rulli Direttore U.O.C. Ostetricia e Ginecologia ospedale Bassano,
Dr.ssa Paola Lanza U.O.C. Ostetricia e Ginecologia ospedale Bassano,
Dr. Andrea Pezzato U.O.C. Radiologia ospedale Santorso,
Dr. Riccardo Zanato U.O.C. Radiologia ospedale Bassano,
Dr.ssa Alice Morini U.O.C. Anatomia Patologica ospedale Santorso,
Dr.ssa Alessandra Menghi U.O.S.D. Anatomia Patologica ospedale Bassano,
Dr.ssa Marina Gaule U.O.C. Oncologia ospedale Santorso,
Dr. Isacco Falco U.O.C. Onco-Ematologia ospedale Bassano,
Coordinatore Dr. Franco Bernardo Bassan Direttore U.O.C. Oncologia Ospedale Santorso e
Coordinatore Dipartimento Funzionale Oncologia Clinica,
Dr.ssa Graziella Bianchin U.O.C. Medicina Generale ospedale Bassano,
Dr.ssa Stefania Fontana U.O.C. Medicina Generale ospedale Santorso;
- il PDTA recepisce gli aggiornamenti del PDTA OVAIO della Rete Oncologica del Veneto, aggiornamento 2022 (Bozza in attesa di decretazione);
- il PDTA oggetto del presente provvedimento si propone l'obiettivo di garantire a tutti i pazienti affetti da carcinoma ovarico epiteliale una medicina personalizzata, con la contestualizzazione

delle più recenti linee guida regionali, nazionali e internazionali nella ULSS 7 Pedemontana e garantendo l'accesso alle strutture su tutto il territorio aziendale.

Tutto ciò premesso, al fine di dare attuazione al tema oggetto del presente provvedimento, su indicazione del Direttore Sanitario, il dirigente propone di approvare il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Trattamento Chirurgico di Pazienti con Carcinoma Ovarico Epiteliale in Ulss 7 Pedemontana" allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

IL DIRETTORE GENERALE

Vista la relazione e la proposta del Responsabile del procedimento;

Dato atto che il Responsabile dell'U.O.C. competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale, regionale e regolamentare;

Acquisito il parere favorevole dei Direttori Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio Sanitari, per quanto di rispettiva competenza.

DELIBERA

1. di approvare il documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Trattamento Chirurgico di Pazienti con Carcinoma Ovarico Epiteliale in Ulss 7 Pedemontana" allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di dare atto che il presente provvedimento è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23 del D.L. 14/3/2013 n. 33;
3. di dare atto che la presente deliberazione viene pubblicata all'albo del sito istituzionale dell'Azienda per 10 gg. continuativi, inviata contestualmente al Collegio Sindacale, e diventa esecutiva il giorno stesso della sua pubblicazione, come da norma regolamentare approvata con deliberazione n. 1386 del 22/07/2022.

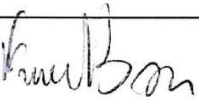
REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

INDICE

Premessa	2
Scopo	2
Riferimenti	2
Epidemiologia	4
Classificazione istopatologica	4
Fattori di rischio e fattori prognostici	7
Modalità operative	8
Diagnosi	8
Stadiazione	10
Trattamento chirurgico	11
Tumori borderline (BOT)	15
Terapia medica	15
Follow-up	19
Survivorship care	20
Diagramma di flusso	21
Codifica sdo	22
Indicatori	22

DISTRIBUITA A:

Personale delle Unità Operative di Ostetricia e Ginecologia, Oncologia Medica, Anatomia Patologica, Radiologia degli ospedali di Bassano e Santorso, Medici Medicina Generale dell'ULSS 7 Pedemontana

	Nome e Funzione	Firma	Data
Compilata da	Dott.ssa Valentina Bresciani – Medico Ostetricia Ginecologia Santorso (per il gruppo di lavoro)		30/11/2023
Verificata da	Dr. Franco Bassan – Coordinatore Dipartimento Oncologia Medica		30/12/2023
Approvata da	Dr. Antonio Di Caprio – Direttore Sanitario Ulss 7 Pedemontana		14 FEB. 2024

Revisione	Data	Descrizione delle modifiche
0	30/11/2023	Prima emissione
1		

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Premessa

Le considerazioni di questo PDTA si rifanno alle principali linee guida nazionali e internazionali con lo scopo di costruire un percorso personalizzato e aggiornato per le pazienti affette da carcinoma ovarico.

Premessa imprescindibile al trattamento di questa patologia rara è l'approccio multidisciplinare e il trattamento in centri con esperienza oncologica per il dimostrato e consolidato impatto favorevole sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita nelle pazienti trattate secondo questi principi.

Scopo

Il fine di questo PDTA è riportare lo stato dell'arte sulle principali indicazioni per la diagnosi e il trattamento del carcinoma ovarico per definire linee guida condivise all'interno dell'ULSS 7 per la presa in cura delle pazienti affette da neoplasie ovariche epiteliali, in attesa di disposizioni regionali che definiscano in modo chiaro e univoco tale percorso.

Riferimenti

- (1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71: 209-249
- (2) A.I.R.T.U.M. ONLUS. Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro in Italia 2022
- (3) PDTA OVAIO della rete oncologica veneta, aggiornamento 2022
- (4) WHO Classification of Tumor, Female Genital Tumours, 5th Edition. WHO/IARC Classification of Tumors. VOL. 4. Lyon: IARC Publication; 2020.
- (5) Linee guida AIOM, versione 2021 pubblicata sul Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (snlg.iss.it)
- (6) Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013.
- (7) McCluggage Mod Pathol 2015;28(8):1101-22).
- (8) Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube and Peritoneum: 2021 update. Int J Gynecol Obstet. 2021;155(Suppl.1): 61-85.
- (9) PDTA della Rete Oncologica Veneta per pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 75 del 11/06/2018 (BUR n. 76S del 31/07/2018).
- (10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer June, 2023
- (11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. February, 2023
- (12) ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on pre-operative diagnosis of ovarian tumors Timmerman D, et al. Int J Gynecol Cancer 2021; 0:1–22.
- (13) A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

pilot study Fagotti A et al Ann Surg Oncol. 2006 Aug;13(8):1156-61.

(14) External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability for patients with advanced ovarian cancer undergoing interval debulking surgery.

Chereau E, Lavoue V, Ballester M, Coutant C, Selle F, Cortez A, Daraï E, Leveque J, Rouzier R.

Anticancer Res. 2011 Dec;31(12):4469-74.

(15) Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update Fotopoulou C, et al. Int J Gynecol Cancer 2020; 0:1–5.

(16) Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction Mackenzie Cummings Olivia Nicolais and Mark Shahin 2 Diagnostics 2022, 12, 988.

(17) Primary versus interval debulking surgery in the management of ovarian cancer patients, current data summary Victoria Psomiadou, Alexandros Fotiou, Christos Iavazzo Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2022; 49(4):97

(18) Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) Fagotti A, et al. Int J Gynecol Cancer 2020; 30:1657–1664.

(19) Post-operative residual disease and number of cycles of neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma Perrone AM, et al. Int J Gynecol Cancer 2023; 33:1270–1278.

(20) Janco JM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. Gynecol Oncol 2016; 141:140-7;

(21) Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006; 13:1702-10

(22) Morice P, Camatte S, Rey A, et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. Ann Oncol 2003; 14:592-8.

(23) Du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group. Eur J Cancer 2013; 49:1905-14

Gruppo di lavoro:

Dr.ssa Sara Fantinato Direttore Ostetricia e Ginecologia ospedale Santorso

Dr.ssa Valentina Bresciani Ostetricia e Ginecologia ospedale Santorso

Dr. Roberto Rulli Direttore Ostetricia e Ginecologia ospedale Bassano

Dr.ssa Paola Lanza Ostetricia e Ginecologia ospedale Bassano

Dr. Andrea Pezzato Radiodiagnostica ospedale Santorso

Dr. Riccardo Zanato Radiodiagnostica ospedale Bassano

Dr.ssa Alice Morini Anatomia Patologica ospedale Santorso

Dr.ssa Alessandra Menghi Anatomia Patologica ospedale Bassano

Dr.ssa Marina Gaule Oncologia Medica ospedale Santorso

Dr. Isacco Falco Onco-Ematologia ospedale Bassano

Coordinatore Dr. Franco Bernardo Bassano Direttore Oncologia Medica Ospedale Santorso e Coordinatore Dipartimento Oncologia Medica

Dr.ssa Graziella Bianchin Medico di Medicina Generale Distretto Bassano

Dr.ssa Stefania Fontana Medico di Medicina Generale Distretto Alto Vicentino

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Epidemiologia

Il GLOBOCAN ha riportato 313.959 nuovi casi di carcinoma ovarico e 207.252 morti per questa neoplasia nel 2020 (1). L'Associazione Italiana di Oncologia (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno calcolato che nel nostro paese vi sono stati 5.200 nuovi casi di tumore ovarico nel 2020 (Banca-Dati AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020). La possibilità di sviluppare questa neoplasia nell'arco della vita è pari a 1/82 donne (2). I dati sulla mortalità riportano nel 2021 3.200 decessi. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 43%, la probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 55%. I dati di prevalenza riportano in Italia 49.800 donne viventi dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio (2). Nel periodo 2016-2018 il tumore dell'ovaio è risultato il 10° tumore più frequente nelle donne di tutte le classi di età, costituendo nel complesso il 2.6% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 16 casi ogni 100.000 donne all'anno. Si stima che nel 2021 si siano verificati 391 nuovi casi di tumore dell'ovaio in tutta la Regione Veneto. L'incidenza del tumore dell'ovaio è risultata in crescita fino al 1996, e in leggero calo negli anni successivi. L'analisi dell'incidenza nelle diverse classi di età mostra un aumento progressivo dei tassi con l'aumentare dell'età. Oltre due terzi della casistica è costituita da donne sopra i 60 anni di età e il picco di incidenza viene raggiunto nelle donne 80-84enni, con un tasso pari a 41 casi x 100,000 (3). I tumori germinali dell'ovaio costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche, sono maligni solo nel 5% dei casi, e solitamente diagnosticati nel 40-60% dei casi in età inferiore a 20 anni. Le forme epiteliali, al contrario, sono più frequenti (60% dei casi) e colpiscono donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Tra i tumori epiteliali dell'ovaio le forme sierose di alto grado ne rappresentano circa il 70% (3).

Classificazione istopatologica

La classificazione dei tumori dell'ovaio fa riferimento alla classificazione della WHO 2020 dei tumori genitali femminili, tumori dell'ovaio, della tuba e del peritoneo (4).

La classificazione dei tumori dell'ovaio è la seguente:

- Tumori sierosi
- Tumori mucinosi
- Tumori endometrioidi
- Tumori a cellule chiare
- Tumori siero-mucinosi
- Tumori di Brenner
- Altri carcinomi (mesonefrico, indifferenziato, dedifferenziato, carcinosarcoma)
- Tumori epiteliali misti
- Tumori mesenchimali
- Tumori misti epiteliali e mesenchimali
- Tumori dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico
- Tumori a cellule germinali

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

La maggior parte dei casi di neoplasia ovarica è di origine epiteliale.

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

Nelle donne giovani (di età inferiore ai 50 anni) il carcinoma endometrioidale costituisce il 14% della casistica ed i tumori a cellule germinali l'11%; nelle donne ultrasettantenni la frequenza del carcinoma endometrioidale è del 5%.

Meno frequenti gli altri istotipi (carcinoma mucinoso, carcinoma a cellule chiare, altri carcinomi, tumori dei cordoni sessuali e dello stroma gonadico, altro).

I tumori epiteliali dell'ovaio sono ulteriormente sotto classificati in base al grading istologico, che è correlato alla prognosi.

Il sistema di grading non si applica ai tumori non epiteliali. Esistono due sistemi di grading:

1) per i carcinomi non sierosi (prevalentemente endometrioidi e mucinosi) il grading si basa sull'architettura, con un "up-grade" se l'atipia nucleare è prominente, come segue:

- Gx: il grado non può essere specificato
- G1: bene differenziato
- G2: moderatamente differenziato
- G3: scarsamente differenziato

2) per i carcinomi sierosi il grading è suddiviso in un sistema a due gradi, che riflette la loro biologia:

- basso grado.
- alto grado.

I carcinomi sierosi di alto grado (sia di tipo classico, sia quelli con caratteristiche solide, simil-endometrioidi e transizionali) presentano una elevata frequenza di mutazione di TP53.

I carcinomi sierosi di basso grado sono spesso associati a tumori sierosi borderline o tumori proliferativi atipici, presentano spesso mutazioni di BRAF e KRAS; la TP53 è "wild-type"(8).

Le neoplasie non epiteliali, nonostante siano meno frequenti, sono tuttavia di grande importanza.

Queste ultime infatti includono i tumori a cellule della granulosa, i tumori a cellule germinali, sarcomi e linfomi.

Le metastasi ovariche da altri organi sono graduate e stadiate in accordo con il rispettivo sito di origine.

Pazienti non candidate ad intervento chirurgico:

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

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Criostato su massa ovarica:

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

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

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

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

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

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

È riconosciuta una minor sensibilità e specificità nelle neoplasie mucinose e di grandi dimensioni.

Esame istologico definitivo

Per una corretta diagnosi istopatologica tutto il pezzo operatorio deve essere inviato al patologo corredato di dati anamnestici, clinico-laboratoristici e strumentali pertinenti. Il clinico deve segnalare la sede di ogni singola exeresi ed inviare i pezzi operatori in contenitori separati, i prelievi devono rappresentare una campionatura completa della neoplasia e delle metastasi (secondo le indicazioni fornite dal "College of American Pathology").

Il pezzo operatorio deve essere conservato fino ad almeno due settimane dalla conclusione della diagnosi, il referto patologico deve specificare il diametro della neoplasia, la situazione della superficie celomatica, l'istotipo ed il grading (ove appropriato) della lesione primitiva e definire l'estensione/diffusione e le metastasi secondo WHO 2020 (5,6).

L'utilizzo dell'immunoistochimica è a discrezione del patologo per conferma e diagnosi differenziale di istotipo.

Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia è opportuno valutare il grado di risposta alla terapia secondo il chemotherapy regression score (CRS) (7).

Il tessuto tumorale ovarico (fissato in formalina ed incluso in paraffina, FFPE) è inoltre a disposizione per il test a scopo terapeutico dei geni BRCA1 e BRCA2, per tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline (9).

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Fattori di rischio e fattori prognostici

Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ovarico si annoverano fattori endocrini (nulliparità, infertilità, prima gravidanza a >35 anni), fattori familiari (storia familiare positiva per carcinoma ovarico o pregresso tumore colico, endometriale o mammario) e genetici legati alla presenza di un'alterazione di uno tra i due geni BRCA 1 e BRCA2 che predispongono ad un rischio incrementato di sviluppo di tumori ovarici, mammari ed altre neoplasie.

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di carcinoma ovarico (5-10).

Lo stadio di malattia alla diagnosi è il fattore prognostico principale nel tumore ovarico. La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 46% (5).

Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

- Grado di differenziazione
- Sottostadio
- Età della paziente
- Tipo istologico

Sulla base di questi dati è possibile identificare tre classi di pazienti a diverso rischio di recidiva per gli stadi iniziali del tumore epiteliale ovarico:

- PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi) Stadio IA- IB grado 1. (Sopravvivenza a 5 anni > 90 %).
- PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO (a prognosi intermedia) IA-IB grado 2 IC G1 (Sopravvivenza a 5 anni 70-80%)
- PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi) IA o IB grado 3 IC grado 2-3 Tutti gli stadi II L'istologia a cellule chiare o indifferenziata (sopravvivenza a 5 anni circa 45 %)

È fondamentale un'appropriata stadiazione chirurgica per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e per una definizione prognostica adeguata

Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- L'istotipo mucinoso o a cellule chiare (minore chemiosensibilità)
- Residuo di malattia dopo chirurgia primaria -
- Stato dei geni BRCA.

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Modalità operative

L'accesso della paziente con sintomi avviene attraverso tre possibili modalità:

- Medico di Medicina Generale che invierà, in seguito alla valutazione clinica (6), allo specialista ginecologo di competenza o al Pronto Soccorso;
- Paziente si rivolge direttamente in Pronto Soccorso per la sintomatologia (6);
- Paziente si rivolge direttamente al medico specialista ginecologo, in seguito alla valutazione clinica (6), prenderà in carico la paziente inserendola nel PDTA.

Diagnosi

Uno dei motivi della bassa sopravvivenza a lungo termine del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce.

Per tale motivo le linee guida nazionali (5) e internazionali (10) non raccomandano screening per tumore dell'ovaio basato su metodiche di imaging (ecografia transvaginale periodica) o su marcatori tumorali. Sono invece promosse strategie per la riduzione del rischio in pazienti con predisposizione genetica (mutazione BRCA1 e BRCA2) candidabili a salpingo ovariectomia profilattica con approccio mininvasivo, tale procedura dovrebbe essere offerta al completamento del desiderio riproduttivo o tra 35-40 anni per pazienti con mutazione BRCA1 e tra 40-45 anni per le portatrici di mutazione BRCA2 che hanno tipicamente esordio più tardivo (11).

La diagnosi è solitamente occasionale o per presenza di sintomi. Sintomi suggestivi di carcinoma ovarico includono: gonfiore o dolore addominale, dispepsia o sensazione precoce di sazietà, urgenza o frequenza urinaria, soprattutto se questi sintomi sono di recente riscontro, frequenti e non attribuibili ad altre cause (6).

Sono stati proposti molti modelli matematici per aumentare la sensibilità e specificità delle metodiche di imaging nella diagnosi dei tumori ovarici; tra questi il modello RMI (risk of malignancy index) che classifica le masse ovariche in base a criteri ecografici associati al marcatore sierico CA-125 e il modello ROMA che utilizza un algoritmo comprendente stato menopausale e due marcatori sierici CA-125 e He4. Questi algoritmi risultano tuttavia di limitata utilità per alcuni istotipi tumorali e per pazienti in età premenopausale.

Il gruppo IOTA che si occupa di classificazione e diagnosi di masse ovariche da più di 20 anni ha proposto vari modelli che si sono dimostrati efficaci e riproducibili anche in presenza di ecografisti meno esperti.

L'applicazione di easy descriptors è applicabile nel 43% delle masse ovariche, le simple rules, basate su 5 criteri di benignità e 5 di malignità sono invece applicabili all'80% delle patologie annessiali.

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Il modello matematico Adnex permette di calcolare un rischio di malignità basato su criteri ecografici, CA-125 e esperienza del centro. Adnex rappresenta il primo modello capace di differenziare tra tumori benigni e maligni con una sottoclassificazione per i tumori borderline e di discriminare tra stadi iniziali avanzati o malattia metastatica.

Il modello O-RADS (Ovarian Adnexal Reporting Lexicon For Ultrasound) si compone di un lessico standardizzato descrivere l'aspetto ecografico delle ovaie nel loro aspetto fisiologico e delle lesioni annessiali. Questo modello utilizza la terminologia IOTA e può essere utilizzato per descrivere le lesioni annessiali in modo univoco, così da permettere una più facile interpretazione dei referti ecografici e di conseguenza una gestione più appropriata della paziente. Basandosi sull'opinione di esperti, il gruppo O-RADS ha definito sei categorie per la classificazione del rischio, che possono essere usate come triage per la gestione della paziente.

La tomografia computerizzata non aumenta la sensibilità diagnostica ma è utile per valutare in maniera accurata l'estensione di malattia (pelvica, addominale e/o toracica), consentendo al chirurgo di pianificare al meglio l'approccio chirurgico e di prevedere la necessità di un'estesa procedura demolitiva. In particolare la TC consente di valutare l'interessamento peritoneale diaframmatico, l'infiltrazione parenchimale di organi come fegato e milza, omental cake, ripetizioni di malattia a livello mesenterico e la necessità di eventuali resezioni intestinali.

La risonanza magnetica non aumenta l'accuratezza di un buon esame ecografico, rappresenta un esame di secondo livello

la PET TAC a è poco applicabile a scopo diagnostico, può migliorare la discriminazione tra tumori maligni e lesioni borderline ma è poco sensibile negli istotipi a cellule chiare e mucinoso, più utile per valutare residuo di malattia dopo chirurgia radicale o nelle recidive (12)

Ogni esame ecografico di masse annessiali dovrebbe essere eseguito da un ecografista esperto per poi selezionare e indirizzare la paziente ad un centro con ginecologo oncologo dedicato. Il trattamento finale e il percorso di cura del paziente dovrebbero essere stabiliti all'interno di un setting multidisciplinare esperto che tenga conto sia dei riscontri ecografici che del profilo generale della paziente incluso sintomi, volontà della paziente stessa, precedenti interventi chirurgici, anamnesi e desiderio di preservazione della fertilità con lo scopo di stabilire un percorso individualizzato per ogni paziente (12).

La laparoscopia diagnostica rappresenta un momento fondamentale del work up preoperatorio per meglio definire l'estensione di malattia e la possibilità di ottenere una citoriduzione ottimale, permette inoltre di ottenere un campionamento istologico che confermi il sospetto clinico. Lo score secondo Fagotti si è dimostrato efficace e applicabile per predire la possibilità di ottenere una citoriduzione primaria ottimale (13,14) viene pertanto utilizzato per discriminare pazienti candidabili a chirurgia primaria o a chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante.

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Lo score di Fagotti attribuisce un valore 2 o 0 in caso presenza o assenza di malattia in queste sedi:

- Omental cake
- Peritoneal carcinosis
- Diaphragmatic carcinosis
- Mesenteric retraction
- Bowel infiltration
- Stomach infiltration
- Liver metastases

Un punteggio totale maggiore o uguale a 8 identifica pazienti che avranno una chirurgia subottimale con una specificità del 100% e VPP del 100% (9), tali pazienti verranno pertanto candidate a chemioterapia neoadiuvante e rivalutate per intervento dopo 3-4 cicli di terapia.

Il work up diagnostico preoperatorio comprensivo della laparoscopia diagnostica deve essere concluso entro 30 giorni dal riscontro ecografico nel rispetto della priorità A per patologia oncologica.

Per le pazienti sottoposte a laparoscopia diagnostica e valutate citoriducibili l'intervento può essere convertito a laparotomico per stadiazione completa, previa conferma diagnostica con esame estemporaneo, oppure, riprogrammate a distanza di 7-10 giorni per intervento citoriduttivo dopo diagnosi definitiva istopatologica.

Stadiazione

La stadiazione del tumore ovarico fa riferimento alla classificazione FIGO del 2014 aggiornata nel 2021 (8).

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

TABLE 1 FIGO staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum

Stage I: Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1-N0-M0
IA: Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a-N0-M0
IB: Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b-N0-M0
IC: Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:	
IC1: Surgical spill	T1c1-N0-M0
IC2: Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface	T1c2-N0-M0
IC3: Malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1c3-N0-M0
Stage II: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer	T2-N0-M0
IIA: Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	T2a-N0-M0
IIB: Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b-N0-M0
Stage III: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes, or peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T1-3/N0-1/M0
IIIA1: Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):	T1/T2-N1-M0
IIIA1(i) Metastasis up to 10 mm in greatest dimension	
IIIA1(ii) Metastasis more than 10 mm in greatest dimension	
IIIA2: Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T3c-N0/N1-M0
Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases	Any T, any N, M1
Stage IVA: Pleural effusion with positive cytology	
Stage IVB: Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)	

Trattamento chirurgico

L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia.

La chirurgia del carcinoma ovarico è essenzialmente una chirurgia laparotomica; la tecnica laparoscopica può trovare una sua applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale, e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la citoriducibilità.

In caso di diagnosi di neoplasia ovarica maligna una stadiazione chirurgica intensiva deve essere effettuata.

Nel caso di riscontro occasionale di neoplasia ovarica dopo interventi incompleti, deve essere presa in considerazione una ristadiatione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia, specie quando da questa derivano indicazioni per la successiva strategia di cura. La procedura di "second look" nelle pazienti che hanno subito un

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, non deve essere presa in considerazione.

Trattamento Chirurgico del Carcinoma Ovarico I-II stadio

L'obiettivo della chirurgia negli stadi iniziali è quello di ottenere l'asportazione della malattia pelvica e di valutare eventuali localizzazioni occulte nell'alto addome e nel retroperitoneo (stadiazione).

La laparotomia mediana rappresenta l'approccio standard, ma per gli apparenti stadi iniziali la via laparoscopica è considerabile in pazienti selezionate e se l'esperienza del ginecologo oncologo consenta l'effettuazione di un'adequata stadiazione chirurgica (10).

La rottura di un tumore integro al momento della resezione o dell'estrazione dall'addome con conseguente disseminazione di cellule tumorali dovrebbe, pertanto, essere evitata.

Le procedure di stadiazione devono comprendere secondo quanto previsto dalla FIGO Cancer Committee:

- Isterectomia totale e annessiectomia bilaterale,
- Omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente),
- In assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi di impianto di neoplasia per caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere)
- È raccomandata l'esecuzione della linfadenectomia pelvica (bilaterale) e paraaortica fino al livello della vena renale sinistra (ad eccezione degli adenocarcinomi mucinosi di tipo espansivo)
- Appendicectomia, soprattutto se l'istotipo della lesione è mucinoso. La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non è raccomandata, specie se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.
- È raccomandato il campionamento del fluido peritoneale o del lavaggio peritoneale per la citologia prima della manipolazione del tumore.

La disponibilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore può consentire di completare la valutazione e stadiazione chirurgica al momento della prima chirurgia, se non effettuata diagnosi istologica in precedenza.

In mancanza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore o in caso di diagnosi non conclusiva è da preferire l'intervento chirurgico in due tempi.

La chirurgia per la preservazione della fertilità (annessiectomia unilaterale) dovrebbe essere offerta a selezionate pazienti che manifestino il forte desiderio di conservare la fertilità, in caso di carcinoma sieroso di alto grado stadio 1A o 1C1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado 1A-1C,

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

endometrioide IA-IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA-IC, cellule chiare IA; gli altri sottostadi dello stadio FIGO I oppure differenti istotipi sono soggetti a decisioni individualizzate.

L'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero può essere considerata in pazienti giovani e selezionate, con carcinomi a basso rischio, ad apparente stadio 1B e con biopsia endometriale negativa, anche se non è da considerare un trattamento standard per le poche evidenze a supporto. La ristadiatione laparoscopica è una tecnica accettabile se eseguita da un ginecologo oncologo. Quando il carcinoma sia una diagnosi incidentale alla chirurgia per una sospetta condizione benigna, la ristadiatione è necessaria, specie quando da questa possono derivare informazioni che impattano sulla successiva terapia (5,10).

Trattamento Chirurgico del Carcinoma Ovarico stadio avanzato

La chirurgia citoriduttrice di prima istanza è il momento più importante del trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato.

Le procedure da eseguire comprendono sempre:

- L'isterectomia totale extra fasciale con annessiectomia bilaterale,
- Omentectomia totale,
- Appendicectomia (solo nei casi mucinosi),
- Asportazione di linfonodi bulky pelvici e aortici,
- Asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile,
- Il lavaggio peritoneale o l'analisi dell'ascite per la presenza di cellule tumorali,
- Eventuale asportazione parti dell'apparato gastrointestinale, della milza e del diaframma.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno definitivamente confermato che il residuo tumore post-chirurgico è un fattore prognostico indipendente. La sopravvivenza globale e libera da malattia si correla al residuo tumore post chirurgia primaria. La definizione di citoriduzione ottimale è stata cambiata diverse volte nel corso degli anni; oggi la maggior parte degli autori considera come ottimale una citoriduzione con residuo tumore macroscopicamente assente.

Al fine di ottenere una citoriduzione ottimale con tumore macroscopicamente assente, e vista l'estensione multidistrettuale del tumore ovarico, il chirurgo oncologo può richiedere la consulenza di altri specialisti durante l'intervento quali urologo e chirurgo generale per aree di competenza.

Il chirurgo deve descrivere dettagliatamente l'estensione di malattia, le aree resecate e il residuo di malattia a fine intervento (15).

I criteri a sfavore della citoriduzione addominale sono:

1. Infiltrazione diffusa e profonda della radice del mesentere
2. Carcinomatosi diffusa del piccolo intestino
3. Infiltrazione dell'ilo epatico
4. Multiple localizzazioni intraparenchimali epatiche di malattia

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

La valutazione di inoperabilità e la gestione della chirurgia deve essere fatta in centri esperti di Ginecologia Oncologica e da operatori con adeguata esperienza: alcuni studi hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza e del tasso di citoriduzione primaria nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in centri di riferimento

Nei casi nei quali non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento, o per pazienti compromesse per età avanzata, fragilità, basso performance status o comorbidità la terapia chirurgica può essere utilizzata successivamente all’inizio del trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica è definita “chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia di intervallo”. Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per facilitarne l’asportazione e diminuire il rischio di complicanze perioperatorie.

Gli eventi avversi, la morbidità chirurgica e gli esiti della qualità della vita sono stati riportati in modo incompleto e variabile in diversi studi. Questi dati suggeriscono che la NACT possa ridurre la necessità di trasfusione di sangue (RR di emorragia: 0.50), tromboembolia venosa (RR: 0.06) e infezione postoperatoria (RR: 0.19), rispetto alla chirurgia di debulking. La NACT inoltre sembra ridurre la necessità di stomie derivate, di resezione intestinale, oltre a ridurre la mortalità postoperatoria.

È da notare che il ruolo della chemioterapia neoadiuvante (NACT) rispetto alla chirurgia primaria di debulking (PDS) rimane un'area di estrema controversia nella comunità oncologica ginecologica, nonostante molti studi (16-20) dimostrino poca o nessuna differenza nella sopravvivenza e, anzi, prospettino campi di impiego sempre maggiori.

In tutti i casi di tumore ovarico non mucinoso e non borderline è indicata la ricerca della mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA2 al fine di individuare pazienti potenzialmente candidabili a terapia di mantenimento con parp inibitori, la richiesta per l’indagine genetica, comprensiva di consenso informato firmato dalla paziente e impegnative specifiche, giunge all’anatomia patologica assieme alla richiesta di esame istologico al momento dell'intervento, il risultato verrà poi condiviso con l’oncologo curante per le opportune implicazioni terapeutiche.

La maggior parte delle pazienti affette da carcinoma ovarico presenterà una recidiva di malattia nell'arco della propria vita. I tassi di ricorrenza sono del 75%-80% nonostante i miglioramenti conseguiti nel trattamento primario della neoplasia e avvengono entro i primi 3 anni dal termine della stessa. In generale, la maggioranza delle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico è trattata mediante chemioterapia, mentre il ruolo della chirurgia è riservato a popolazioni selezionate di pazienti (19,20).

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

L'obiettivo principale della chirurgia secondaria rimane, esattamente come per la chirurgia primaria, la citoriduzione con residuo tumorale assente.

Tumori borderline (BOT)

Il trattamento primario dei tumori borderline dell'ovaio (BOT) è chirurgico; nelle pazienti in età fertile la chirurgia conservativa rappresenta lo standard di trattamento e deve associarsi uno staging intraoperatorio: washing peritoneale con citologia, resezione di eventuali localizzazioni peritoneali, biopsie peritoneali multiple addomino-pelviche.

L'omentectomia e la linfadenectomia non aumentano la sopravvivenza ma possono determinare upstaging (10), la linfadenectomia non è raccomandata di routine (5)

In caso di neoplasie mucinose lo staging deve essere completato dall'appendicectomia complementare.

L'approccio chirurgico può essere di tipo laparotomico o mininvasivo.

L'approccio chirurgico conservativo "fertility sparing" prevede la preservazione dell'utero e di almeno un ovaio associata ad una stadiazione peritoneale completa. Ciò può prevedere l'esecuzione di cistectomia o annessiectomia monolaterale in caso di coinvolgimento ovarico unilaterale, o di annessiectomia monolaterale associata a cistectomia controlaterale in caso di coinvolgimento annessiale bilaterale.

Biopsie dell'ovaio controlaterale sono da eseguirsi solo in caso di lesioni macroscopicamente sospette. Il tasso di recidiva dopo chirurgia conservativa varia tra il 10 e 20%, più alto rispetto alle pazienti trattate con chirurgia radicale (~5%) (21,22), tuttavia esso non si traduce in un aumento di mortalità (23). Le recidive, infatti, si ripresentano nel 90% dei casi sotto forma di neoplasie borderline prevalentemente a carico dell'annessio preservato, e sono di conseguenza facilmente trattabili nuovamente con chirurgia, con ottima prognosi.

La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta per le recidive di tumore borderline.

Un follow up regolare e prolungato è di fondamentale importanza per il riscontro precoce di recidive di malattia dato che circa il 10% delle pazienti può recidivare dopo oltre 10 anni.

I controlli vanno eseguiti semestralmente per almeno 5 anni dalla chirurgia, e quindi annualmente, e devono prevedere una combinazione di valutazione clinica, ecografia transvaginale e transaddominale e dosaggio di CA-125 (5,10).

Terapia medica

Le indicazioni riportate di seguito fanno riferimento alle linee guida AIOM (5)

- **CONSULENZA GENETICA**

Il test dei geni BRCA1 e BRCA2 è indicato per tutte le pazienti con carcinoma ovarico, non mucinoso e non borderline.

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Quando la richiesta del test è a scopo terapeutico, l'analisi dev'essere preferibilmente eseguita sul tessuto tumorale ovarico (vedi PDTA di riferimento della Rete Oncologica del Veneto) ed avviata preferibilmente al primo contatto oncologico con la Paziente.

Contestualmente, considerate le implicazioni terapeutiche ad oggi disponibili, andrebbe richiesta anche l'analisi HRD, una volta validata la disponibilità e la rimborsabilità del test.

- **TRATTAMENTO DI 1° LINEA NEGLI STADI INIZIALI (FIGO I - IIA)**

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

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

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

- **CHEMIOTERAPIA DI 1° LINEA STADI AVANZATI (FIGO IIB - IV)**

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

In caso di reazioni allergiche o tossicità limitanti l'uso di paclitaxel, questo può essere sostituito con la doxorubicina liposomiale peghilata (PLD).

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

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

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

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

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

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

* Bevacizumab da iniziare in associazione alla chemioterapia di I linea

Tabella 1

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

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

- **CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE SEGUITA DA CHIRURGIA DI INTERVALLO (IDS)**
Trova indicazione in pazienti con controindicazioni cliniche alla chirurgia primaria, in quadri di diffusione di malattia extraddominale o stadi IVB e quando la malattia non è giudicata citoriducibile a residuo ottimale in prima istanza. In questi casi si avvia il trattamento chemioterapico standard con carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/mq + / - bevacizumab 15 mg/kg q21 per 3 cicli a cui segue una rivalutazione clinica e radiologica della malattia. In caso di evidenza di risposta della malattia al trattamento neoadiuvante, la paziente verrà sottoposta ad IDS con l'obiettivo di citoriduzione completa. La scelta del trattamento deve essere fatta anche tenendo in considerazione le possibili opzioni di terapia di mantenimento disponibili in base allo stato BRCA/HRD, considerato comunque che in queste situazioni andrebbe privilegiato il trattamento in grado di offrire il maggior controllo di malattia per ricondurre a citoriduzione ottimale. Successivamente all'IDS la paziente completerà la prevista chemioterapia (6 cicli totali).

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Follow-up

Il ruolo del follow-up è oggetto di discussione, poiché la tipologia e la frequenza degli accertamenti non sono chiaramente codificate per mancanza di studi randomizzati. I recenti dati pubblicati sull'efficacia della chirurgia della recidiva (1) ipotizzano un maggior ruolo del follow up; l'identificazione di recidive precoci permetterebbe di selezionare un maggior numero di pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento chirurgico.

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

La pianificazione del follow-up dovrebbe prendere in considerazione alcune variabili allo scopo di personalizzare i controlli in relazione:

- 1) lo stadio, l'istotipo e le caratteristiche biomolecolari,
 - 2) la disponibilità di trattamenti efficaci.
 - 3) i trattamenti pregressi effettuati dalla paziente,
- e potrebbe prevedere:

- 1) Esame obiettivo e visita ginecologica.
- 2) Il marcatore CA 125 è utilizzato nella sorveglianza del carcinoma ovarico.

Diversi studi hanno riportato come i livelli di CA 125 correlano con la diagnosi di recidiva: il marcatore può risultare patologico dai 2 ai 5 mesi prima della diagnosi clinico/strumentale di recidiva. Ha una sensibilità e specificità del 62-94% e 91-100% rispettivamente e il suo utilizzo potrebbe essere utile nell'identificare le pazienti da indirizzare ad indagini strumentali successive.

3) Indagini strumentali: l'American College of Radiology (ARC) ha pubblicato i criteri di appropriatezza degli esami strumentali da eseguire durante il follow-up. La TC rappresenta l'esame di riferimento nel FU con una sensibilità che varia fra il 58% ed l'84% e una specificità fra il 60% e il 100%. Per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti della TC potrebbe essere utilizzata talvolta l'ecografia dell'addome anche se l'accuratezza diagnostica risulta inferiore. Tutte le pazienti sottoposte a trattamenti conservativi debbono eseguire ecografie TV periodiche. La PET/TC è considerata appropriata dal ARC al pari della TC. Tale metodica presenta una sensibilità del 45-100% e una specificità del 40-100%, con una accuratezza diagnostica di oltre il 95%. L'accuratezza della PET risente dell'istologia perché alcune forme, soprattutto l'istotipo mucinoso e le cellule chiare, sono gravate da falsi negativi.

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Survivorship care

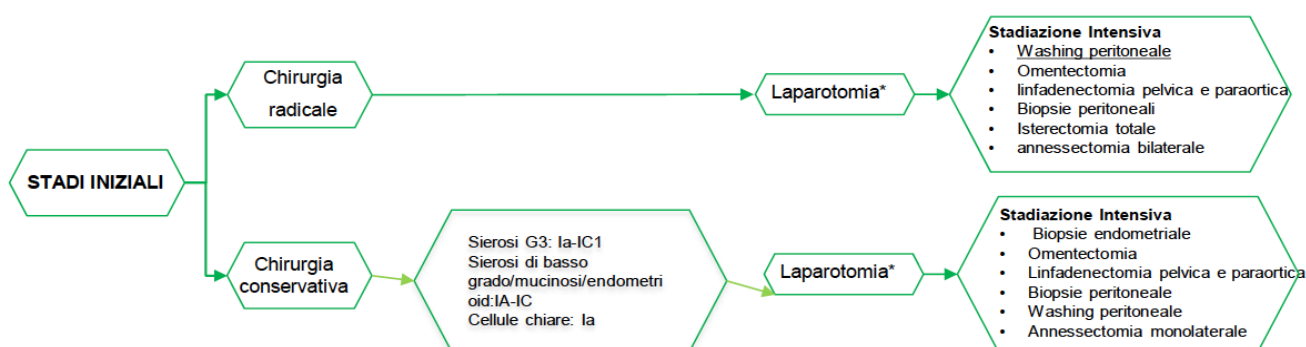
Per queste pazienti un trattamento ormonale sostitutivo (HRT) può ridurre o eliminare i sintomi legati alla menopausa precoce, oltre a ridurre eventuali effetti a lungo termine come patologie cognitive e del metabolismo osseo.

Anche se i dati a disposizione sono scarsi e talvolta controversi, nella maggior parte dei casi la terapia sostitutiva non sembra influenzare la prognosi soprattutto se prescritta per periodi non prolungati. È necessaria una valutazione dei rischi e benefici nei casi in cui il tumore ovarico presenta recettori per gli estrogeni come il sieroso di basso grado e l'endometriode; allo stato attuale è sconsigliato l'utilizzo della HRT nei tumori sierosi a basso grado.

REGIONE DEL VENETO  ULSS7 PEDEMONTANA	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

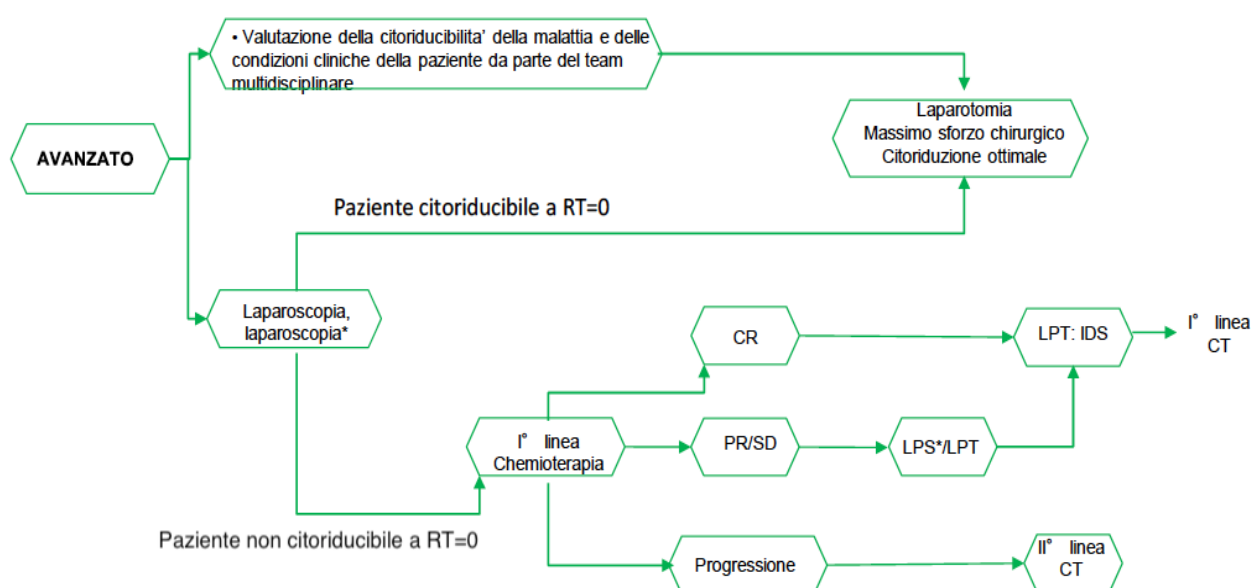
Diagramma di flusso

ALGORITMO 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADI INIZIALI



* Laparoscopia in Centri con specifica ed elevata esperienza

ALGORITMO 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO



* Solo in Centri di comprovata esperienza per valutare la citoriducibilità

	Direzione Sanitaria	PDTA CA OVAIO
	Unità Operativa Ostetricia Ginecologia	Rev. n. 00 del 30/11/2023
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO EPITELIALE IN ULSS 7 PEDEMONTANA		

Codifica SDO

Regime ordinario (che comprende week, esclude Day surgery).

Diagnosi principale o secondaria di tumore ovarico: 1830 o 2362.

Intervento principale o secondario così codificato:

- 6531 ovariectomia lps monolaterale
- 6539 ovariectomia monolaterale
- 6541 salpingo-ovariectomia lps monolaterale
- 6549 altra salpingo-ovariectomia monolaterale
- 6551 rimozione di entrambe le ovaie nello stesso intervento
- 6552 rimozione dell'ovaio residuo
- 6553 rimozione laparoscopica di entrambe le ovaie
- 6554 rimozione laparoscopica dell'ovaio residuo
- 6561 annessiectomia bilaterale
- 6562 rimozione di tuba e ovaio residui
- 6563 annessiectomia bilaterale laparoscopica
- 6563 rimozione laparoscopica di tuba e ovaio residui
- 664 salpingectomia totale monolaterale
- 6651 rimozione di entrambe le tube nello stesso intervento
- 6652 rimozione della tuba residua
- 6661 asportazione o demolizione di lesione delle tube
- 6663 salpingectomia parziale bilaterale
- 6669 altra salpingectomia parziale

Nel caso di citoriduzione a TR0 vanno codificate in diagnosi secondaria le sedi di metastasi (197__) e in procedura secondaria il relativo intervento.

Nel caso di intervento successivo al primo per il trattamento di metastasi la diagnosi principale non è tumore dell'ovaio (primitivo), ma tumore della sede che viene trattata

Indicatori

- Numero casi clinici discussi nel gruppo multidisciplinare ($\geq 90\%$)
- Numero Test inviati a ricerca molecolare HRD (Homologous Recombination Deficit) su pazienti operate di Ca Ovarico ($\geq 90\%$)
- Numero pazienti operate entro 30 giorni dalla entrata nel PDTA (1° visita ginecologia)