

REPUBBLICA ITALIANA

Anno 75° - Numero 9

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REGIONE SICILIANA



PARTE PRIMA

Palermo - Venerdì, 5 marzo 2021

SI PUBBLICA DI REGOLA IL VENERDÌ

Sped. in a.p., comma 20/c, art. 2,
L. n. 662/96 - Filiale di Palermo

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE: VIA CALTANISSETTA 2-E, 90141 PALERMO
INFORMAZIONI TEL. 091/7074930-928 - ABBONAMENTI TEL. 091/7074925-931-932 - INSERZIONI TEL. 091/7074936-940 - FAX 091/7074927
POSTA ELETTRONICA CERTIFICATA (PEC) gazzetta.ufficiale@certmail.regione.sicilia.it

DECRETI ASSESSORIALI

ASSESSORATO DELLA SALUTE

DECRETO 18 febbraio 2021.

**Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
per la gestione del paziente affetto da carcinoma del colon retto nella Regione
siciliana pag. 2**

DECRETO 18 febbraio 2021.

**Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
per la gestione del paziente affetto da carcinoma polmonare nella Regione sici-
liana pag. 76**

DECRETO 18 febbraio 2021.

**Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
per il tumore della prostata nella Regione siciliana pag. 136**

DECRETO 18 febbraio 2021.

**Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA)
per il carcinoma ovarico nella Regione siciliana pag. 197**

DECRETO 18 febbraio 2021.

Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per il carcinoma ovarico nella Regione siciliana.

L'ASSESSORE PER LA SALUTE

- Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;
- Visto** il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502 e s.m.i.;
- Vista** la Legge Regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante “Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale”;
- Visto** il Piano Regionale della Salute 2011-2013;
- Visto** il Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito con la legge 8 novembre 2012, n. 189 recante: «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»;
- Vista** la Legge Regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4 inerente l’obbligo di pubblicazione dei decreti assessoriali sul sito internet della Regione Siciliana;
- Vista** l'intesa, Rep. 144/CSR del 30 ottobre 2014, tra il Governo, le Regioni, le Province autonome di Trento e Bolzano sul "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro – anni 2014-2016" (Piano Oncologico Nazionale 2014/2016);
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 novembre 2014 recante “Organizzazione della Rete Oncologica Siciliana Re.O.S.”;
- Visto** il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 recante “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera”;
- Visto** il Decreto Assessoriale 1 luglio 2015, n. 1181 di recepimento del predetto D.M. n.70/2015;
- Visto** il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1 comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502;
- Vista** l’Intesa Stato-Regioni del 21 febbraio 2019 recante “Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità”;
- Visto** il Decreto Assessoriale 11 gennaio 2019 n. 22 e s.m.i. recante “Adeguamento della rete ospedaliera al D.M. 2 aprile 2015, n. 70;

- Visto** il Decreto Assessoriale 15 gennaio 2019, n. 32 e la successiva revisione n. 1 approvata con D.A. n. 2347 del 20 dicembre 2019, recante “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell’ovaio”;
- Visto** il D.A. n. 1027 del 12 novembre 2020 con il quale è stato recepito il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-25;
- Vista** l’Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 recante “Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l’attività ospedaliera per acuti e post acuti con l’attività territoriale”;
- Visto** il D.A. n. 1835 del 20 settembre 2019 con il quale è stata recepita la sopra citata Intesa del 17 aprile 2019 e costituito il Coordinamento Regionale della Rete Oncologica Siciliana;
- Considerato** che tra i compiti della Commissione Regionale di cui al sopra citato D.A. n.1835/2019 vi era, tra gli altri, quello di definire i PDTA oncologici;
- Visto** il documento, elaborato dal gruppo di lavoro preposto e ratificato dal Coordinamento Regionale della Rete Oncologica;
- Ritenuto** altresì di dover individuare, con successivo provvedimento, le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell’Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie;
- Vista** la check-list da somministrare alle strutture sanitarie, approvata nella riunione del Coordinamento della REOS del 26 novembre 2020;
- Ritenuto**, al fine di garantire l’erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza, di dover adottare il sopra citato PDTA;

DECRETA

ART. 1

Per le motivazioni citate in premessa, è approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per il carcinoma ovarico nella Regione Siciliana allegato 1 al presente decreto e che ne costituisce parte integrante.

ART. 2

Con successivo provvedimento saranno individuate le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici

COP. NC

e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie.

ART. 3

Le previsioni contenute nel presente PDTA saranno soggette a revisione biennale alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Il presente decreto viene trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 18 febbraio 2021.

RAZZA

COPIA TRATTA DAL SITO UFFICIALE
NON VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

Allegati



REGIONE SICILIANA
ASSESSORATO DELLA SALUTE

RETE ONCOLOGICA SICILIANA

PDTA CARCINOMA OVARICO

COP
N°

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione

PDTA Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali

La definizione completa di PDTA -fornita durante il *Consensus Meeting* del 2005 in Slovenia- li descrive come una metodologia mirata alla condivisione dei processi decisionali e dell'organizzazione dell'assistenza per un gruppo specifico di pazienti durante un periodo di tempo ben definito.

Secondo l'European Pathway Association (EPA) i PDTA:

- Devono includere una chiara esplicitazione degli obiettivi e degli elementi chiave dell'assistenza basata sulle evidenze scientifiche.
- Devono facilitare le comunicazioni tra i membri del *team*, i *caregivers* e i pazienti.
- Devono coordinare il processo di assistenza tramite il coordinamento dei ruoli e l'attuazione delle attività dei *team* multidisciplinari d'assistenza.
- Devono includere la documentazione, il monitoraggio e la valutazione degli *outcomes*.
- Devono infine identificare le risorse necessarie all'attuazione del percorso.

Lo scopo dei PDTA è dunque quello di incrementare la qualità dell'assistenza percepita ed effettivamente erogata, migliorando gli *outcomes* e promuovendo la sicurezza del paziente attraverso l'utilizzo delle giuste risorse necessarie.

COPIA TR
NON V

PDTA CANCRO OVAIO

1. DIMENSIONI GLOBALI DEL PROBLEMA E REALTA' SICILIANA

INCIDENZA E PREVALENZA DELLA PATOLOGIA

2. PERCORSO DIAGNOSTICO: *WORK-UP* PREOPERATORIO ALLA PRIMA DIAGNOSI ED ALLA RECIDIVA

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO
LINEE GUIDA

3. PERCORSI E INDICATORI DI QUALITA' NEI TRATTAMENTI CHIRURGICI

INQUADRAMENTO GLOBALE
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE
TRATTAMENTO CHIRURGICO DI 1° ISTANZA, *INTERVAL DEBULKING SURGERY* E CHIRURGIA ALLA RECIDIVA
CRITERI DI QUALITA': ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*)

4. RUOLO DELLA ANATOMIA PATOLOGICA E DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

5. VALUTAZIONE GENETICA

6. QUALITA' DEI TRATTAMENTI MEDICI

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO ANTIBLASTICO E *TARGET THERAPIES*
TRATTAMENTI NEOADIUVAANTI
TRATTAMENTI ADIUVAANTI/1° LINEA
TRATTAMENTI DI MANTENIMENTO
TRATTAMENTI DELLA RECIDIVA

7. *FOLLOW-UP* E RELAZIONE CIRCOLARE MULTIDISCIPLINARE

LINEE GUIDA

8. RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELLA GESTIONE DELLE RECIDIVE

9. REQUISITI DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

10. ASSISTENZA TERZIARIA E RIABILITAZIONE: TERRITORIO

COLLABORAZIONE ALTRE RETI REGIONALI: MEDICI CURANTI, ASSOCIAZIONI VOLONTARIATO, ASSOCIAZIONI PAZIENTI

11. PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

12. TEMPI DI PRESA IN CARICO DELLA PAZIENTE

13. PERCORSO PSICO-ONCOLOGICO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELL'OVAIO

14. VALUTAZIONE E STRATIFICAZIONE EPIDEMIOLOGICA DEI CASI DI TUMORE MALIGNO DELL'OVAIO

15. RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA DA COVID-19

COPIA
NON

COORDINATORE:

- **Prof. Scollo Paolo**
Direttore del Dipartimento Materno Infantile e dell'U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia dell'Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro (A.O.E.C.) Catania.

ESTENSORI:

- **Prof. Capoluongo Ettore**
Ordinario di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica A.O.U. Federico II di Napoli.
- **Dr.ssa Cerana Nicoletta**
Presidente ACTO Onlus.
- **Prof. Chiantera Vito**
Direttore U.O.C. di Ginecologia Oncologica dell'Ospedale Civico di Palermo.
- **Dr.ssa De Luca Rossella**
Psico-Oncologa presso l'U.O.C. di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo.
- **Dr. Fraggetta Filippo**
Direttore dell'U.O.C. di Anatomia Patologica dell'A.O.E.C. Catania.
- **Dr. Ippolito Massimo**
Direttore dell'U.O.C. di Medicina Nucleare dell'A.O.E.C. Catania.
- **Dr.ssa Lombardo Valentina**
Biologa Sanitaria presso A.O.E.C. Catania.
- **Dr. Marletta Francesco**
Direttore dell'U.O.C. di Radioterapia dell'A.O.E.C. Catania.
- **Prof.ssa Mattina Teresa**
Ordinario di Genetica Medica, Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Cura delle Malattie Genetiche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele di Catania.
- **Dr.ssa Ricciardi Giuseppina**
Dirigente medico presso l'U.O.C. di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera Papardo di Messina.
- **Dr.ssa Scandurra Giuseppa**
Direttore F.F. dell'U.O.C. di Oncologia Medica dell'A.O.E.C. Catania.
- **Dr. Scibilia Giuseppe**
Dirigente medico presso l'U.O.C. di Ginecologia ed Ostetricia dell'A.O.E.C. Catania
Responsabile dell'U.O.S. di Chirurgia Ginecologica Mininvasiva.

COPIA
NON

1. DIMENSIONI GLOBALI DEL PROBLEMA E REALTÀ SICILIANA

Fattori di rischio

Il carcinoma ovarico rappresenta la settima neoplasia più frequente nella **popolazione femminile mondiale** e la principale causa di morte tra i tumori ginecologici, il 3% tra tutti i tumori femminili (10° posto) e il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile. Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e colpiscono le donne sia in età riproduttiva sia in età avanzata; i tumori germinali dell'ovaio invece vengono diagnosticati per il 40-60% in età inferiore a 20 anni.

In Italia, dove sono stati registrati circa 5300 nuovi casi nel 2019, questa patologia è la quinta causa di morte per cancro nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni, con una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (per il periodo di incidenza 2005-2009) stimata intorno al 40%.

La sopravvivenza a 5 anni varia dal 29% negli stadi avanzati al 92% nei tumori confinati all'ovaio e in **UK e USA** è stato stimato che 1 donna su 6 muore entro 90 giorni dalla diagnosi. Ciò può dipendere sia dalla mancanza di strategie di *screening* efficaci per l'identificazione precoce della malattia, sia dall'assenza di sintomi predittivi a cui consegue il ritardo nella diagnosi; infatti, oltre il 75% delle donne al momento della diagnosi presenta un tumore in stadio avanzato (FIGO III-IV).

I **fattori di rischio** più correlati con la malattia sono distribuiti in tre gruppi principali:

- **fattori genetici familiari** (storia familiare di neoplasia ovarica o mammaria, mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2),
- **fattori endocrini** (non avere avuto figli, la comparsa anticipata del menarca o ritardata della menopausa),
- **stile di vita** (sovrappeso, dieta ricca in grassi).

È stato suggerito ma non chiaramente dimostrato un rischio maggiore correlato all'esposizione al talco.

Queste tre categorie di fattori di rischio: eredo-familiari, ormonali e ambientali sono correlate in percentuale di rischio diversa a seconda della tipologia di neoplasia. I principali fattori di rischio delle forme epiteliali e stromali sono legati all'assetto ormonale e in particolare al processo di ovulazione. Un aumento del rischio è stato registrato infatti in donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni. La multiparità, l'allattamento al seno ed un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico tanto che donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto a donne che non hanno partorito e l'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla durata di assunzione.

Nonostante queste evidenze non è noto ancora oggi il processo di cancerogenesi correlato ai singoli fattori di rischio.

Per quanto riguarda i tumori stromali dei cordoni sessuali segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa. È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, l'obesità ed una dieta ricca di grassi, sebbene nessuno di questi fattori sia stato direttamente correlato alla neoplasia. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni.

La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un *pattern* familiare o ereditario. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario e ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoidale (HNPCC) di tipo II. I fattori di rischio biomolecolari sono legati a mutazioni a carico di alcuni geni responsabili della riparazione del DNA attraverso la ricombinazione omologa, tra cui i geni BRCA 1 e BRCA 2. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2. La presenza di una delle due mutazioni si associa ad un aumento del rischio di carcinoma mammario, delle tube di Falloppio, carcinoma ovarico o primitivo peritoneale, carcinoma del pancreas, del colon-retto, melanoma, carcinoma della prostata e carcinoma mammario maschile con incidenza variabile (40- 80% per il cancro al seno; 11-40% per il carcinoma ovarico, 1-10% per il carcinoma mammario maschile, fino al 39% per il cancro alla prostata, 1-7% per il carcinoma pancreatico).

Relativamente al carcinoma ovarico per le pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta **dall'1-2% nella popolazione generale, al 24-40% per le donne BRCA1 mutate e all'11-18% per quelle con mutazione di BRCA2**. Le pazienti *carriers* di mutazioni dei geni BRCA 1 e 2 presentano più frequentemente forme ad istologia sierosa, in particolare di alto grado che presentano, inoltre, mutazioni a carico di p53. Gli istotipi sierosi di basso grado appaiono più spesso correlati a mutazioni dei geni KRAS e BRAF. L'associazione con la sindrome di Peutz-Jaeghers e alcune varianti di tumori a cellule del Sertoli è stata oggetto di riscontro nelle forme stromali dei cordoni sessuali. In altre forme, peraltro generalmente ad incerto comportamento, sono stati evidenziati possibili rapporti eziologici tra il

gonadoblastoma e le anomalie degli organi sessuali secondari, generalmente associati a presenza di cromosoma Y.

Negli ultimi anni, l'aumento delle conoscenze sulla biologia del carcinoma ovarico ha consentito di non considerarlo un unicum ma una neoplasia biologicamente eterogenea favorendo lo sviluppo di nuove ipotesi patogenetiche, ad oggi ancora da validare. Le ipotesi eziopatogenetiche sono diverse in base alla istologia delle neoplasie ovariche e ancora oggi necessitano di validazione dalla comunità scientifica. Il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadici dell'ovaio o del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba [*serousintraepithelial carcinoma* (STIC)] spesso in corrispondenza della fimbriache si riscontra frequentemente anche nelle pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2. Negli ultimi anni la presenza nello STIC di iperespressione di p53 analogamente alle forme sierose di alto grado ha fatto ipotizzare un'origine dall'epitelio tubarico delle forme sierose di alto grado. Di recente questa teoria è stata messa in discussione dai patologi più esperti di carcinoma ovarico, rendendola un'ipotesi da validare.

Gli istotipi endometrioidi ed a cellule chiare sembrerebbero, invece, correlati alla presenza di endometriosi. Le forme mucinose ed i tumori di Brenner, infine, si ipotizza derivino da un processo di metaplasia da foci di cellule epiteliali transizionali in prossimità della giunzione tubo-peritoneale.

Incidenza

Sono 5.300 i nuovi casi di tumore dell'ovaio attesi in un anno in Italia. La possibilità di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della vita è pari a 1/82 nelle donne. In Italia la distribuzione del tumore dell'ovaio è +1% al Centro e -11% al Sud. Il numero di nuovi casi di cancro in Italia è di 15.4 per 100.000 donne.

La Sicilia presenta un tasso di incidenza di circa 2 punti percentuali in meno, 13.6 per 100.000 donne, con un numero di 530 nuovi casi attesi nel 2019. La sopravvivenza a 5 anni in Sicilia è del 37%.

Sia in Italia che in Sicilia l'andamento temporale è in decremento, con una diminuzione annua dello 0,8% in Italia (statisticamente significativa) e dell'1,5% in Sicilia anche se non statisticamente significativa, dato il più breve periodo di osservazione e la bassa numerosità della casistica.

Prevalenza

In Italia sono circa 51.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore dell'ovaio.

Mortalità

Il numero di decessi per cancro ovarico **in Italia** è di 10 per 100.000 donne. Nel 2016 i decessi per questo tumore sono stati 3.260 (fonte ISTAT 2016). La possibilità di morire a causa di un tumore dell'ovaio in Italia è pari a 1/112. La mortalità per tumore dell'ovaio in Italia nelle donne è -16% al Centro e -17% al Sud.

In Sicilia il numero di decessi è stato di 8.8 per 100.000 donne, con un numero di 230 decessi nel 2012.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni è del 40% e a 10 anni è pari al 31%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 72,7% (fascia di età 15-44 anni) al 17,3% nelle donne anziane (*over 75*). I quadri clinici hanno esito spesso infausto nel breve periodo e la probabilità stimata di sopravvivere a 5 anni cresce notevolmente nel medio-lungo periodo (53% dopo 1 anno, 79% dopo 5 anni). Non si evidenziano differenze significative di sopravvivenze tra le Regioni del Nord Italia (39/40%), quelle del Centro (42%) e quelle del Sud (38%).

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Sicilia

Nel 2018 sono state trattate con DRG chirurgici per tumore dell'ovaio **503 donne residenti** in Sicilia.

Sono state trattate complessivamente 247 pazienti (49% del totale) in 4 centri (U.O.C. di ginecologia e ostetricia) mentre le altre 256 pazienti (51%) sono state trattate in 58 centri ed in unità operative anche di altre specialità.

In relazione ai requisiti minimi in termini di numero di casi/anno da trattare (di seguito descritti), soltanto 4 strutture regionali raggiungono la numerosità di trattamenti/anno richiesta (Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania: n° 112 casi; A.R.N.A.S. Garibaldi di Catania: n° 41 casi; A.R.N.A.S. Civico di Palermo: n° 69 casi; Azienda Ospedaliera Papardo di Messina: n° 25 casi).

Bibliografia

- I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM
- Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.
- Dati Registro Tumori Regione Sicilia - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

- I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019
- Dati ISTAT 2016
- La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016
- Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019

2. PERCORSO DIAGNOSTICO: *WORK-UP* PRE-OPERATORIO ALLA PRIMA DIAGNOSI ED ALLA RECIDIVA

Qualora si riscontri una delle seguenti condizioni clinico-strumentali si può ipotizzare la presenza di una neoplasia ovarica:

- massa pelvica mono o bilaterale di consistenza solida o solida-cistica, spesso fissa nella pelvi;
- massa pelvica associata a disturbi da compressione sulle strutture pelviche quali pollachiuria, stipsi, dolore pelvico;
- presenza di distensione addominale.

Nel sospetto di neoplasia ovarica si rendono necessarie indagini quali principalmente:

- accurata raccolta dei dati anamnestici;
- esame obiettivo generale e locale;
- ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore;
- dosaggio dei marcatori sierici (CA125 e HE-4 eventualmente associato al dosaggio del CEA e del CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica).

Se il sospetto clinico è confermato la paziente deve essere sottoposta ad intervento chirurgico previa esecuzione dell'Rx Torace e della TC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto, che possono completare la valutazione preoperatoria della malattia potendo dare indicazioni sulle difficoltà tecniche che il chirurgo si troverà ad affrontare nel corso dell'intervento (interessamento del retroperitoneo, del diaframma, ecc). In caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (Tumori di Krukenberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici: colonscopia, cistoscopia, gastroscopia.

QUALITA' NELLA DIAGNOSI

Premessa

La disponibilità di una guida nei percorsi diagnostici è esigenza per i medici di medicina generale e specialisti delle altre discipline che scaturisce dalla necessità di dover garantire al paziente il percorso diagnostico più appropriato, meno impegnativo, più utile e meno dispendioso.

L'avvento di tecnologie sempre più avanzate nel campo della diagnostica per immagini e in particolar modo della medicina nucleare prevede la definizione di protocolli e di programmi di qualità atti a garantire la precisione diagnostica e, contemporaneamente, contenere il più possibile la dose impartita alla popolazione. La PET è una tecnologia di medicina nucleare che permette una diagnostica per immagini non invasiva mediante lo studio di processi metabolici negli organismi viventi e delle alterazioni in essi indotte da parte di differenti patologie.

A differenza della tomografia assiale computerizzata (TAC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN), che forniscono essenzialmente informazioni sulla struttura anatomica, la PET fornisce informazioni anche di natura funzionale e permette di quantificare processi metabolici.

Definizione dei criteri metodologici per la classificazione delle indicazioni all'utilizzo della FDG-PET.

Indicazione appropriata:

- uso indicato e raccomandato nella buona pratica clinica, per ottimizzare il percorso di cura del paziente.

Indicazione potenzialmente appropriata:

- uso indicato all'interno di un percorso individualizzato, proposta dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare.

Indicazione non appropriata:

- uso non indicato di *routine* nella pratica clinica.

Prima di passare alla presentazione dettagliata delle indicazioni del ruolo della PET/CT nel carcinoma dell'ovaio è importante ribadire che esse si riferiscono a una "paziente media". Resta alla responsabilità

COPIA
NON

individuale del singolo clinico indicare le ragioni che possono rendere una determinata paziente differente rispetto alla paziente media cui si riferisce l'indicazione formulata.

Inquadramento diagnostico con integrazione strumentale.

La PET/TC ha dimostrato una sensibilità ed una specificità del 78% e 68%, rispettivamente, nella stadiazione preoperatoria di questa neoplasia. L'integrazione della PET/TC con la laparoscopia potrebbe essere utile per identificare le pazienti con più elevata probabilità di citoriduzione chirurgica primaria ottimale.

Sospetta recidiva (appropriato)

La PET/TC è considerata appropriata dall'ACR (American College of Radiology) 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'esame si è dimostrato più sensibile rispetto alla TC nell'identificazione della recidiva di malattia e trova la sua principale indicazione in pazienti con risalita del CA 125 e/o sospetto clinico di ripresa di malattia e TC negativa. L'accuratezza della PET risente dell'istologia: i dati riportati si riferiscono nella maggior parte dei casi a pazienti con tumori ad alto grado. Alcune forme, soprattutto l'istotipo mucinoso e a cellule chiare, sono gravate da falsi negativi.

Le scansioni PET-TC possono rivelare siti di malattia non visibili nelle scansioni TC. Il ruolo principale di questa modalità di *imaging* è di aiutare la selezione dei pazienti per un intervento chirurgico di *debulking* secondario escludendo ulteriori siti di malattia non osservati nelle scansioni TC e non suscettibili di citoriduzione.

Valutazione della risposta fine trattamento (potenzialmente appropriato)

La PET/TC può essere indicata nella valutazione della risposta al termine del trattamento (percorso individualizzato proposto dal referente clinico o da una valutazione multidisciplinare).

Bibliografia

- Linee Guida tumori dell'ovaio AIOM 2019
- ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer 2019
- NCCN Guidelines Version 3. 2019
- ESMO Clinical Practice Guidelines 2013
- Classi di Appropriatezza 2015 Rete oncologica Lombarda (ROL)
- FDG-PET in oncologia Criteri per un uso appropriato (AIMN 2007)
- Raccomandazioni procedurali per l'imaging oncologico con 18F-FDG PET/TC (AIMN 2017)
- Documenti della European Society of Nuclear Medicine (EAMN)
- Documenti della Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNM)

3. PERCORSI E INDICATORI DI QUALITA' NEI TRATTAMENTI CHIRURGICI

L'approccio chirurgico riveste un ruolo fondamentale ed imprescindibile nel programma di cura del cancro ovarico.

La chirurgia ha varie finalità in funzione del tipo di tumore ovarico e della sua diffusione:

- **finalità diagnostica:** permette l'accertamento istopatologico della natura della neoplasia;
- **finalità stadiativa/prognostica:** consente di eseguire un bilancio della diffusione con una valutazione macroscopica e microscopica dell'estensione anatomica della malattia;
- **finalità terapeutica:** sia nei tumori localizzati che nei tumori avanzati il residuo tumorale (RT) macroscopicamente assente (RT zero) è considerato il primo fondamentale *goal* terapeutico essendo un fattore prognostico favorevole indipendente associato ad una migliore prognosi, che influenza anche l'esito dei trattamenti adiuvanti successivi.

Dalla "consensus conference" di Vancouver del 2010, il residuo tumorale assente è stato definito come l'unico residuo tumorale che si associ a curve di sopravvivenza ottimali. Qualche beneficio è evidenziato in caso di residuo tumorale minore o uguale ad 1 cm. Per il resto, un residuo tumorale > 1 cm si associa a curve di sopravvivenza simili tra loro.

È nota ormai dal 2002 la correlazione significativa tra percentuale di massa tumorale rimossa e sopravvivenza con un aumento del 5.5% della mediana di sopravvivenza per ogni incremento del 10% di massa tumorale asportata.

Altra informazione ormai consolidata è che la chemioterapia antitumorale che segue sempre la chirurgia nel cancro ovarico avanzato, ottiene risultati migliori dopo una chirurgia ottimale.

Questi dati nel tempo sono stati confermati e consolidati in numerose serie, in istituzioni di Paesi diversi in tutto il mondo ma sempre in centri specializzati in ginecologia oncologica.

È raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica intraoperatoria per la diagnosi differenziale con tumori non ginecologici o per la migliore definizione del tumore ginecologico/ovarico che in ragione della sua istologia potrebbe richiedere un trattamento più o meno aggressivo ed estensivo (forme non invasive, forme non epiteliali, epiteliali di basso grado, ecc.).

La prima valutazione da eseguire in sede chirurgica è sulla **operabilità della paziente in termini di potenziale ottenimento di un residuo tumorale macroscopicamente assente**. Tale giudizio è fondamentalmente clinico-chirurgico e si basa sul "judgment" intraoperatorio del ginecologo oncologo, eventualmente con la collaborazione del chirurgo generale, che tenendo in considerazione la diffusione di malattia evidenziata durante il *work-up* preoperatorio, le valutazioni ematochimiche (*markers* tumorali e valori di funzionalità degli organi ed apparati), le condizioni generali della paziente, la consulenza anestesilogica con valutazione del rischio e soprattutto il quadro anatomico-chirurgico che si trova ad affrontare e le informazioni ottenute dall'esame istologico estemporaneo, dovrà giudicare se quella paziente potrà essere sottoposta ad una "*upfront surgery*" con intento citoriduttivo ottimale (cioè con la possibilità di ottenere, anche con complesse procedure chirurgiche, un residuo tumorale macroscopicamente assente) ed in tal caso procederà con il programma di intervento demolitivo.

Nel caso in cui, invece, tale *goal* non fosse giudicato possibile, (quindi con impossibilità ad ottenere un residuo tumorale ottimale) la chirurgia verrà limitata alla raccolta di campionamento tessutale per uno studio istologico e molecolare adeguato della neoplasia, avviando la paziente ad altro percorso terapeutico che consideri sequenze diverse di terapia (es: chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia demolitiva).

La valutazione sulla resecabilità della neoplasia (**citoriducibilità chirurgica**) è importante per quanto già detto e tale complessa valutazione è sotto la diretta responsabilità del ginecologo oncologo, dipende dall'esperienza e dal *training* effettuato e certamente non è fattibile senza una esplorazione chirurgica laparotomica o laparoscopica.

La prima evidenza infatti, consolidata in numerose serie in letteratura, è quella dell'impatto che esperienza, cultura e preparazione tecnica dell'operatore hanno sulla curva di sopravvivenza della paziente: se ad operare è il ginecologo oncologo tale curva è migliore in modo statisticamente significativo rispetto a quella che si ottiene nel caso in cui ad operare sia il ginecologo non esperto in ginecologia oncologica o ancor peggio quando opera il chirurgo generale. Questo non perché tecnicamente il chirurgo generale non possa eseguire globalmente i tempi chirurgici se ha ricevuto un *training* adeguato, ma perché è la conoscenza della storia naturale della malattia a guidare la tecnica chirurgica in senso stretto.

Intervento chirurgico

Il primo tempo di qualunque chirurgia, ed in particolare di interventi chirurgici che possono richiedere decisioni intraoperatorie importanti anche non frequenti ma possibili in base al quadro anatomico-chirurgico, è la somministrazione ed il rilascio di un adeguato consenso/dissenso informato da parte della paziente[allegato 1(3)].

La via di accesso per questa chirurgia può essere inizialmente mininvasiva (preferibilmente laparoscopica o minilaparotomica): molti studi infatti hanno ormai dimostrato la valenza ed il ruolo ampio della chirurgia mininvasiva laparoscopica durante tale percorso, in più momenti, essendo di ovvio vantaggio per la ripresa post-operatoria e la qualità di vita della paziente. Molte linee guida europee e americane ormai hanno inserito il tempo diagnostico laparoscopico come *standard* nel *management* di questa malattia. Una volta evidenziata una massa ovarica sospetta si procede al prelievo del liquido libero/ascite (se presente) o del liquido di lavaggio peritoneale per esame citologico, alla rimozione della neoformazione pelvica cercando di evitarne la rottura/*spillage* ed al suo invio per esame istologico intraoperatorio. Se la diagnosi esclude una patologia benigna o una patologia neoplastica a primitività ginecologica (probabilmente già sospettata al termine del *work-up* preoperatorio), ci si confronta in sede multidisciplinare intraoperatoria con il referente dell'apparato da cui si ipotizza origini la neoplasia (chirurgo generale, senologo, ecc) e con l'oncologo in modo da dimensionare la procedura chirurgica alla tipologia di neoplasia e procedere o non procedere con altri tempi chirurgici se non terapeutici.

Il ginecologo oncologo peraltro valuterà se procedere comunque alla asportazione dell'annessi controlaterale e/o dell'utero in funzione della compromissione d'organo e dell'età della paziente.

Con la diagnosi certa di neoplasia maligna di origine ovarica, in base alla valutazione della diffusione della malattia, si procederà quindi ad una chirurgia con finalità di:

- **stadiazione demolitiva (laparotomica o laparoscopica):** nei tumori iniziali con diffusione limitata all'organo o nei tumori *borderline* o non epiteliali dell'ovaio;
- **stadiazione demolitiva (laparotomica):** nei tumori iniziali con diffusione extraorgano o con impegno pelvico tale da richiedere una procedura complessa ma fattibile con l'obiettivo del residuo tumorale assente;

- **debulking laparotomico (upfrontsurgery):** nei tumori avanzati con malattia extragenitale ed impegno pelvico e addominale tali da richiedere diverse procedure chirurgiche complesse, sempre con l'obiettivo del residuo tumorale assente;
- **sospensione della procedura chirurgica di debulking con limitazione alla finalità diagnostica:** nei tumori avanzati con malattia extragenitale, con impegno pelvico e addominale, tali da non rendere possibile il raggiungimento dell'obiettivo di residuo tumorale assente o almeno inferiore ad 1 cm;
- **stadiazione conservativa laparoscopica o laparotomica:** sotto particolari condizioni, su richiesta della paziente in sede di acquisizione del consenso informato e per stadi iniziali di malattia in assenza di fattori di rischio aggiuntivi, è possibile che il ginecologo oncologo valuti in sede intraoperatoria, assieme alle definizioni istopatologiche che chiederà in estemporanea, la possibilità di eseguire un intervento certamente stadiativo ma anche conservativo sull'apparato genitale (generalmente stadio FIGO IA, G1-G2).

Le procedure chirurgiche stadiative per il cancro ovarico invasivo comprendono:

- isterectomia ed annessiectomia bilaterale (tranne in caso di terapia conservativa per la quale si risparmiano l'utero e l'annesso controlaterale);
- omentectomia infracolica (in assenza di lesioni macroscopiche) o radicale (con lesioni sospette al tratto gastro-colico);
- biopsie peritoneali multiple in assenza di lesioni peritoneali evidenti (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, peritoneo del Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere, ecc.);
- appendicectomia (negli istotipi mucinosi);
- linfadenectomia pelvica e lombo-aortica tranne che in casi selezionati (es: tumori borderline).

La chirurgia stadiativa è fondamentale perché questa malattia può avere localizzazioni peritoneali e retroperitoneali anche microscopiche con riclassificazione da apparenti stadi iniziali a stadi avanzati in un 15-20% dei casi.

Stadi iniziali (FIGO I-II):

Circa il 20-30% delle neoplasie ovariche maligne viene diagnosticata in uno stadio iniziale. La linfadenectomia in pazienti allo stadio I-II è raccomandata perché, pur non avendo dimostrato vantaggi in sopravvivenza globale e libera da malattia, consente una maggiore accuratezza nella stadiazione orientando i successivi trattamenti e risultando peraltro fondamentale nel caso in cui fosse stato richiesto un trattamento conservativo (necessità di escludere un interessamento del retroperitoneo nell'apparente stadio FIGO I).

Unica procedura che consenta una valutazione corretta del retroperitoneo linfonodale è quella chirurgica data la ancora non soddisfacente sensibilità diagnostica delle metodiche strumentali.

Nelle donne desiderose di prole è possibile un atteggiamento conservativo con risparmio dell'utero e dell'ovaio controlaterale solo in stadio FIGO IA, G1-2 non a cellule chiare, con biopsie superficiali (non cuneiformi) dell'ovaio controlaterale e biopsie endometriali isteroscopiche (al fine di escludere un carcinoma endometriale concomitante).

Stadi avanzati (FIGO III-IV):

Circa il 70% dei carcinomi ovarici viene diagnosticato in uno stadio avanzato di malattia. In tali condizioni l'unica procedura chirurgica utile è quella demolitiva laparotomica che contempli l'asportazione di tutta la malattia visibile nei vari quadranti di cui quello pelvico è solo uno dei cinque scolasticamente considerati (pelvi, addome, quadrante superiore destro, quadrante superiore sinistro, retroperitoneo).

Al fine della citoriduzione completa infatti, oltre alla isteroannessiectomia a volte da eseguire *en-bloc* eventualmente anche con resezione anteriore del retto ed anastomosi termino-terminale (in quella procedura che in molti testi chirurgici viene identificata come ovariectomia radicale o isterectomia retrograda secondo Delle Piane o Hudson-Delle Piane) potranno essere eseguite procedure come omentectomia totale (infra e gastrocolica), estese peritonectomie, resezione del peritoneo diaframmatico e talvolta di parte del diaframma, resezioni intestinali, splenectomia a volte con resezione della coda del pancreas, ulteriori resezioni d'organo (segmentarie del fegato) ed è raccomandata l'asportazione dei soli linfonodi macrometastatici (*bulky*) sia pelvici che lomboaortici come parte del *debulking* e non della asportazione sistematica delle stazioni linfonodali suddette.

Esiste poi una categoria di pazienti con diffusione di malattia in sedi non operabili in prima istanza che costituiscono un limite alla citoriducibilità ottimale obbligando ad una astensione temporanea da una chirurgia demolitiva, che comporterebbe potenziali complicanze senza gli attesi vantaggi. Tali pazienti vanno avviate ad un percorso di chemioterapia neoadiuvante con successiva rivalutazione per chirurgia di intervallo che, dopo 3-4 cicli di chemioterapia, manterrà lo stesso obiettivo di citoriduzione ottimale.

Le condizioni anatomico-chirurgiche generalmente considerate oggi un limite alla citoriducibilità ottimale sono: infiltrazione della radice del mesentere, infiltrazione dell'ilo epatico, diffusione al tronco celiaco, al legamento epatoduodenale, alle arterie epatiche o all'arteria gastrica sinistra, interessamento della testa o del corpo pancreatico, linfadenopatie non resecabili, metastasi parenchimali epatiche o polmonari multiple, necessità di oltre tre resezioni intestinali e/o asportazione superiore a 1,5 metri di intestino, diffusione massiva al piccolo intestino, metastasi cerebrali.

È chiaro che anche tale valutazione è completamente dipendente dal chirurgo ginecologo oncologo eventualmente coadiuvato dal chirurgo generale o toracico.

Ma oltre la complessità chirurgica ed il limite tecnico, che configura una condizione di **"non resecabilità"** della malattia vi è anche un'altra valutazione da eseguire prima di procedere al *debulking* ottimale: la complessità clinica della paziente e le sue condizioni generali che potrebbero configurare una condizione di **"non operabilità"**.

Consideriamo infatti che nelle migliori organizzazioni ed esperienze chirurgiche, in centri quindi di riferimento con volumi di trattamento specifico molto alti, queste procedure hanno una durata media di 5-8 ore. La chirurgia di intervallo invece, eseguita dopo una "chemioriduzione" del volume tumorale, seppur non sempre più semplice, ha degli *standard* di durata, nelle stesse condizioni ideali di esperienza e capacità tecnica, di 2-4 ore.

Quindi considerando le condizioni generali della paziente, il massimo sforzo chirurgico potrebbe essere limitato, ed è ragionevole che lo sia, in funzione del *performance status* della paziente, delle comorbidità da cui è affetta, delle condizioni del momento (pazienti che giungono al pronto soccorso in condizioni cliniche compromesse, con versamenti ascitici, disprotidemiche o con alterazioni severe della funzionalità degli apparati urinario, epatico, gastroenterico, cardiovascolare o polmonare, con trombosi venose o embolie polmonari, ecc.).

Le condizioni oggettive oggi riconosciute come negative nell'ottica di un programma chirurgico tecnicamente complesso, e quindi potenzialmente gravato da un alto tasso di complicanze e mortalità sono: ipoalbuminemia (< 3,5 g/dl), età compresa tra 75 e 79 anni con associato o un *performance status* 3-4 o uno stadio IV di malattia o necessità di chirurgia complessa (procedure oltre isterectomia con annessiectomia ed omentectomia) ed età superiore agli 80 anni. In questo gruppo di pazienti infatti è ragionevole rimandare la chirurgia dopo aver compensato le fragilità d'organo o metaboliche evidenziate ed eventualmente dopo chemioterapia neoadiuvante. Inoltre anche una storia recente di tromboembolia venosa, una recente laparotomia, un infarto del miocardio o una angioplastica cardiaca o vascolare maggiore negli ultimi 6 mesi potrebbero ragionevolmente essere indicazioni elettive a non eseguire una chirurgia primaria citoriduttrice, ma a rinviarla dopo chemioterapia antitumorale neoadiuvante. Tutto questo però dopo un approccio chirurgico diagnostico e di bilancio di diffusione di malattia, meglio se con chirurgia miniminvasiva.

Esistono in corso di validazione dei nomogrammi che considerando tutte le variabili elencate in precedenza, aiutano nel quantificare ed avere una proiezione predittiva concreta della percentuale di rischio di complicanze o di mortalità per quella paziente in caso di chirurgia complessa. Questo dato collabora alla comunicazione con paziente e parenti nell'espone il percorso disegnato per il *management* della malattia di quella paziente in funzione delle sue condizioni cliniche. In linea di massima una percentuale di complicanze attesa al di sopra del 30% non viene considerata accettabile e suggerisce una strategia diversa escludendo una chirurgia primaria di *"debulking"* che verrebbe rinviata (chirurgia di intervallo) dopo 3-4 cicli di chemioterapia di induzione, sempre con intento citoriduttore ottimale.

Sottolineiamo ancora una volta (data l'importanza che riveste questa informazione), che la chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante, anche se ottenesse il risultato di asportare tutta la malattia visibile e quindi un residuo tumorale assente, non si associa alle stesse curve di sopravvivenza di una chirurgia che ottiene un residuo tumorale assente in prima istanza, senza cioè la chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia demolitiva.

Infatti, in letteratura le curve di sopravvivenza associate alle migliori chirurgie di intervallo hanno una mediana di 30-36 mesi mentre la sopravvivenza di pazienti citoridotte ottimamente in prima istanza ha una mediana di 50-100 mesi: differenza significativa.

Altra categoria per fortuna non numerosa è quella delle pazienti che giungono in emergenza, in acuto con occlusioni intestinali o necessità di gesti salvavita non procrastinabili, per le quali il gesto chirurgico è simile ad un gesto palliativo del sintomo o della condizione del momento e che non può per definizione rispettare i canoni del trattamento in elezione.

Riassumendo quindi possiamo identificare alcuni concetti relativi all'approccio chirurgico:

- La chirurgia deve essere adeguata al caso clinico, alla tipologia di malattia e, quando possibile, alle richieste della paziente;
- in casi selezionati una chirurgia conservativa, che garantisca il massimo livello di cura oncologica, ma anche una qualità della vita (QoL) adeguata, deve poter essere garantita alla paziente che ne faccia richiesta;

- le adeguate conoscenze della malattia ed il consenso informato sono alla base delle scelte chirurgiche da proporre alla paziente;
- la chirurgia ha un ruolo determinante nel trattamento del tumore dell'ovaio in stadio avanzato soprattutto al primo approccio;
- il team chirurgico deve essere in grado di trattare oltre la pelvi anche l'alto addome;
- le complicanze chirurgiche sono accettabili in mani esperte;
- è necessaria la centralizzazione dei casi per un più corretto approccio che si riflette in una migliore sopravvivenza della paziente;
- il residuo tumorale soprattutto dopo la prima chirurgia rimane il fattore prognostico indipendente più importante.

La chirurgia nel cancro ovarico è quindi estremamente complessa sia per la finalità (diagnostica e terapeutica), che per la fattibilità ed esecuzione tecnica, sia per la responsabilità fondamentale nella sequenza di trattamenti successivi isolati o integrati. La citoreduzione primaria (al primo intervento chirurgico) è il primo fattore prognostico impattando in modo significativo sulla quantità e qualità di vita della paziente che se non ottiene una chirurgia ottimale con residuo tumorale assente, avrà comunque un tempo alla recidiva e una sopravvivenza complessiva peggiori.

Per tale motivo la prima condizione fondamentale ed imprescindibile è che tale procedura sia eseguita in centri di riferimento specializzati, con una esperienza del chirurgo ginecologo-oncologo certificata da percorso formativo o casistica adeguata ed una organizzazione strutturale complessiva multidisciplinare, in modo da garantire la migliore sequenza terapeutica per la paziente.

La società europea di ginecologia oncologica (ESGO) ha pubblicato dei criteri di qualità chirurgica in base ai quali giudicare le strutture adeguate o non adeguate al trattamento del cancro ovarico avanzato.

Questa ratificazione di criteri di qualità ha lo scopo di aiutare i sistemi di gestione della salute pubblica ad individuare in modo razionale e oggettivo e non autoreferenziale, centri di riferimento chirurgico nella gestione del cancro ovarico.

Nella nostra realtà elenchiamo quali criteri di numerosità di casi trattati per anno devono essere soddisfatti (indicatori di struttura) e quali altri criteri di qualità e metodologia dovrebbero essere soddisfatti da un centro per il trattamento del cancro ovarico (indicatori di risultato e di processo):

• Indicatori di STRUTTURA

○ n° nuovi casi/anno di cancro ovarico per centro:

- 30 (minimo),
- 50 (intermedio: soglia di accesso a possibilità di fornire *training* e insegnamento),
- ≥100 (ottimale).

In considerazione comunque della numerosità minima di nuovi casi trattati/anno che la ESGO individua nel numero di 20, si considera la fascia tra 20 e 30 nuovi casi/anno come numerosità sufficiente perché il centro possa essere inserito nella prima stesura della rete oncologica regionale per il trattamento del cancro ovarico, per i primi 2 anni; all'aggiornamento successivo previsto a 2 anni dall'entrata in vigore di tale PDTA, il numero minimo di casi nuovi/anno sarà fissato a 30 e pertanto l'idoneità dei centri che non avranno raggiunto nell'ultimo anno tale obiettivo, non verrà confermata.

○ n° nuovi casi di cancro ovarico per operatore: il 95% dei casi deve essere trattato o supervisionato da un operatore che esegue almeno 20 procedure/anno.

○ Disponibilità di cure pre, intra e post-operatorie (terapia intensiva): 90% dei casi.

○ Partecipazione a studi clinici relativi alla patologia oncologica ginecologica.

• Indicatori di RISULTATO

○ percentuale di *debulking* ottimale (residuo tumorale assente):

- 50% dei casi (minimo),
- >65% dei casi (ottimale) (n° *debulking* ottimali / n° pazienti con cancro ovarico).

○ percentuale di *primary debulking surgery* (PDS):

- 50% dei casi (n° di casi con PDS / n° pazienti con cancro ovarico).

• Indicatori di PROCESSO

○ n° nuovi casi di cancro ovarico avanzato (stage III-IV) per operatore: il 90% dei casi deve essere trattato da un operatore con *training* specifico e che impiega >50% della sua pratica clinica in ambito ginecologico oncologico.

○ N° report operatori completi con dettaglio della diffusione di malattia per area addomino-pelvica e sedi del residuo di malattia con dettaglio dimensionale [allegato 2(3)] > 90% dei casi

○ discussione multidisciplinare e disponibilità *multi-team* chirurgico: > 95% dei casi

○ diagnostica preoperatoria con *work up* definito: > 95% dei casi

○ possibilità di servizio di anatomia patologica anche intraoperatoria che rispecchi criteri di qualità internazionali e refertazione adeguata: > 90% dei casi

- **registrazione complicanze intra e post-operatorie** in paziente sottoposta a PDS:100% dei casi
- **inserimento dati in CRF** (*case report form*) elettronica di *database* dedicato, interfacciato con l'assessorato regionale per coerenza dati clinico-chirurgici e schede SDO anche per valutazioni epidemiologiche e di aderenza ai requisiti essenziali per la successiva conferma di idoneità del centro ROCC alla revisione del PDTA : 100% dei casi

INQUADRAMENTO E GESTIONE DELLE RECIDIVE

Chirurgia alla recidiva:

La chirurgia citoriduttrice secondaria può essere presa in considerazione in caso di recidiva di malattia con intervallo libero da platino > 6 mesi in caso di: *Performance status* (PS) ECOG=0, ascite < 500 ml e citoriduzione primaria ottimale con RT=0 o stadio FIGO I-II alla diagnosi (linea guida AIOM).

Il residuo tumorale assente è una determinante fondamentale anche nella chirurgia della recidiva.

È fondamentale una corretta selezione della paziente: infatti in pazienti selezionate i vantaggi della chirurgia in termini di migliore *overallsurvival* (OS) e *progression free survival* (PFS) superano gli svantaggi.

La PET/TC è importante ma non sufficiente nella selezione dei casi. La laparoscopia risulta ancora una volta uno strumento utile per valutare ed eventualmente trattare recidive isolate (soprattutto selinonodali) o comunque asportare parte di tessuto per studiarne la biologia ed orientare i trattamenti successivi. La chirurgia non inficia la possibilità di eseguire una chemioterapia successiva anzi la può «orientare» in base allo studio molecolare della recidiva.

Come trattamento locale la chirurgia è ancora superiore in prima istanza rispetto alla **RT stereotassica** che oggi si sta ritagliando un settore ed un ruolo nel trattamento di recidive isolate soprattutto se linfonodali, ma ancora una volta la RT può essere eseguita dopo una chirurgia, meno semplice il contrario.

Al trattamento chirurgico deve seguire un trattamento chemioterapico che tenga conto delle condizioni cliniche della paziente, dei pregressi trattamenti oncologici eseguiti, dello stato mutazionale BRCA 1-2 e del *Treatment Free Interval* (TFI) come riportato nella sezione relativa alla terapia medica nella recidiva ovarica.

La chirurgia delle recidive deve essere comunque eseguita in Centri di Riferimento che abbiano esperienza documentata nel trattamento del carcinoma ovarico: sia per gli indicatori di qualità della chirurgia che devono essere soddisfatti (esperienza, volume di casi trattati, multidisciplinarietà, ecc.), sia per la integrazione dei percorsi terapeutici volti alla cronicizzazione della malattia.

Bibliografia:

- Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecologic Oncology quality indicators for advanced ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1354–63.
- Querleu D, Planchamp F, Chiva L et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27(7): 1534–1542.
- Christina Fotopoulou, Nicole Concin, François Planchamp, Philippe Morice, Ignace Vergote, Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:1–5. doi:10.1136/ijgc-2020-001248
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer .Version 3.2019 — November 26, 2019
- Annals of Oncology 30: 672–705, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz062 Published online 2 May 2019 ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease† N. Colombo , C. Sessa , A. du Bois , J. Ledermann , W. G. McCluggage , I. McNeish , P. Morice , S. Pignata , I. Ray-Coquard , I. Vergote , T. Baert , I. Belaroussi , A. Dashora et al, on behalf of the ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference
- AIOM Linee guida TUMORI DELL'OVAIO Edizione 2019 Aggiornata a ottobre 2019
- Querleu D., Planchamp F., Chiva L., Fotopoulou C., Barton D., Cibula D., duBois A. (2017). European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*, 27(7), 1534–1542. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001041
- Clinical practice guidelines : Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt333 Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† J. A. Ledermann1, F. A. Raja1, C. Fotopoulou2, A. Gonzalez-Martin3, N. Colombo4 & C. Sessa5, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

COPIA
NON

Allegato 1 (3)
Consenso informato**CONSENSO INFORMATO ALL'INTERVENTO CHIRURGICO**
MASSA PERLVICA SOSPETTA

Gentile Signora,

Le è stata diagnosticata una massa pelvica di natura sospetta, ossia con il rischio che risulti *neoplastica*, le cui dimensioni ed estensione non sono state ancora precisate completamente. La natura di questa massa potrà essere accertata attraverso un intervento chirurgico (con approccio **laparotomico** – apertura chirurgica dell'addome – o **laparoscopico** – caratterizzato da una piccola incisione sull'addome attraverso cui si introduce un particolare strumento chiamato *laparoscopia* il quale permette di vedere all'interno dell'addome) che ne chiarirà l'esatta analisi istopatologica.

In considerazione della sua età e del suo desiderio di mantenere la funzionalità ovarica e della sua disponibilità a sottoporsi a controlli periodici nel tempo, qualora si trattasse di una *neoplasia benigna*, il suo intervento potrebbe concludersi con la (enucleazione) **asportazione della massa** mantenendo intatto il parenchima ovarico residuo o con eventuale **annessiectomia monolaterale** qualora non fosse possibile effettuare un intervento chirurgico di tipo conservativo.

Se l'esame istologico estemporaneo rivelasse la presenza di una *neoplasia maligna* dell'ovaio, l'obiettivo chirurgico in questi casi è triplice:

- Porre una corretta diagnosi per individuare un corretto trattamento.
- Asportare tutto ciò che appare macroscopicamente compromesso.
- Effettuare una corretta stadiazione chirurgica che prevede l'esecuzione di:
 - **Incisione laparotomica.**
 - **Lavaggio peritoneale.**
 - **Annessiectomia monolaterale.**
 - **Biopsie sull'ovaio controlaterale con eventuale annessiectomia bilaterale.**
 - **Curettaggio endometriale con eventuale isterectomia.**
 - **Appendicectomia** (solo per alcuni tipi istologici)
 - **Omentectomia.**
 - **Esplorazione degli organi addominali.**
 - **Biopsie peritoneali multiple.**
 - **Eventuale asportazione dei linfonodi pelvici e/o paraortici.**

In considerazione della sua disponibilità a sottoporsi a controlli periodici nel tempo, qualora il carcinoma ovarico fosse localizzato e le condizioni chirurgiche lo consentissero, si potrebbe prospettare la possibilità di effettuare una terapia conservativa che le consentirebbe di evitare l'isterectomia e l'annessiectomia bilaterale.

In circa il 10-15% dei casi l'esame istologico estemporaneo (effettuato cioè immediatamente e, purtroppo, con lettura non sempre precisa e definitiva) potrebbe diagnosticare una *neoplasia borderline* che presenta caratteristiche intermedie tra quelle chiaramente benigne e quelle chiaramente maligne.

In questo caso, in considerazione della sua età e del suo desiderio di mantenere la funzionalità ovarica e della sua disponibilità a sottoporsi a uno stretto follow-up nel tempo, sarebbe auspicabile una chirurgia conservativa con annessiectomia monolaterale (o in casi selezionati enucleazione della neoplasia), seguita però da una corretta stadiazione chirurgica che prevede l'esecuzione di:

- **Incisione laparotomica.**
- **Lavaggio peritoneale.**
- **Biopsie sull'ovaio controlaterale.**
- **Appendicectomia** (solo per alcuni tipi istologici)
- **Biopsie omentali.**
- **Esplorazione degli organi addominali.**
- **Biopsie peritoneali multiple.**
- **Biopsie linfonodali.**

Questo tipo di intervento è gravato da una certa percentuale di morbidità e mortalità peri e postoperatoria. Per questo motivo vorremmo spiegarLe quali sono le problematiche intra- e post-operatorie che dovremo affrontare insieme e quali sono le alterazioni permanenti a cui Lei andrà incontro, e chiederLe il consenso informato ad effettuare tali procedure.

- L'asportazione di entrambe le ovaie comporta la comparsa immediata dei segni e sintomi menopausali così come degli effetti a lungo termine.
- L'asportazione dell'utero Le impedirà di avere il ciclo mestruale ed un'eventuale gravidanza.
- La linfadenectomia prevede l'asportazione dei linfonodi che circondano i vasi sanguigni della pelvi e dell'addome e potrebbe comportare emorragie importanti in seguito alla lesione accidentale dei vasi. Inoltre, non è infrequente che la linfa proveniente dai vasi linfatici rimasti beanti si raccolga nel tessuto cellulare lasso e nel sottocute, determinando la comparsa di gonfiore, prevalentemente agli arti inferiori, definita "**linfedema**". In altri casi, la linfa può raccogliersi

in tessuto organizzato formando delle cisti del tutto benigne, definite "linfoceli", che possono riassorbirsi spontaneamente o essere aspirate se sintomatiche.

Complicanze intra-operatorie descritte per questo intervento sono state lesioni accidentali dei vasi, dell'uretere, della vescica, del retto. Solitamente l'immediata riparazione di queste lesioni non determina effetti a lungo termine.

Complicanze post-operatorie descritte per questo intervento sono state:

trombosi venosa profonda (5-8%), embolia polmonare (2-3%) raramente mortale, polmonite (1-2%), deiscenza della sutura (5-10%), linfocisti (5-10%), linfedema (2%).

La mortalità è inferiore all'1% e la maggior parte delle complicanze sono di grado lieve-moderato; le complicanze gravi con pericolo di vita per la paziente compaiono in meno del 5% dei casi.

La prevenzione di queste complicanze è possibile, grazie ad una adeguata preparazione del paziente e del team chirurgico e anestesilogico e all'assistenza specializzata intra- e post-operatoria, ma esistono dei rischi inevitabili, correlati con una chirurgia demolitiva a cui Lei consente di sopportarli.

D'altra parte, è possibile che la valutazione in sede intra-operatoria evidenzii che il carcinoma sia tenacemente adeso ad alcune anse intestinali od alla parete vescicale, per cui l'*eradicazione completa del tumore* rende necessaria l'asportazione del tratto di intestino interessato (**resezione intestinale**) o di parte della vescica (**resezione parziale della vescica**).

Questo comporta il confezionamento di un'anastomosi entero-enterica con deviazione del materiale fecale attraverso un **ano preter-naturale provvisorio o definitivo**.

Nel caso in cui la malattia fosse molto diffusa a livello addominale potrebbe essere inutile oltre che dannoso proseguire l'intervento che quindi verrebbe sospeso immediatamente (**intervento chirurgico di laparotomia/laparoscopia esplorativa**).

È possibile modulare il tipo di intervento in relazione alla diffusione della malattia osservata in sede intra-operatoria. Per questo motivo, sebbene l'intento sia quello di curarla diminuendo il più possibile gli effetti collaterali della terapia chirurgica, è necessario che Lei consenta a sottoporsi alle procedure sopra indicate, considerando però la possibilità che non tutte vengono effettuate.

Ci spiace doverLe prospettare tutte queste eventualità ed elencarle tutti questi rischi. D'altra parte la legge richiede che il medico dia informazione esauriente, per ricevere adeguato consenso, specie ove si prevedesse di dover seguire diverse strategie operatorie. Non si meravigli per questo nostro entrare nel dettaglio delle ipotesi peggiori: è soprattutto in questi casi che, *a posteriori*, si apprezzerà la chiarezza usata *prima*.

Alla luce di quanto letto, Le chiediamo di firmare il seguente consenso:

La sottoscritta..... affetta da *massa pelvica di natura sospetta* dichiara di aver ricevuto dal personale medico della Struttura nella quale è degente ogni possibile informazione riguardo l'intervento chirurgico di *annessiectomia monolaterale, eventuale annesiectomia bilaterale, eventuale isterectomia, omentectomia, appendicectomia, eventuale linfadenectomia pelvica e/o paraortica, eventuale resezione intestinale con stomia di protezione ed eventuale resezione parziale della vescica*.

La paziente dichiara di essere stata informata delle possibilità di cura di questo intervento e delle sue possibili complicanze specifiche (occlusioni o perforazioni intestinali, fistole intestinali, problemi inerenti lastomia) nonostante esso venga eseguito correttamente.

Consapevole della possibilità di modulare la radicalità della chirurgia in relazione alla estensione della malattia, delega in piena coscienza il Personale Medico Curante a decidere modi e tempi del trattamento ed il ricorso alle metodiche chirurgiche o non chirurgiche che si rendessero necessarie. Informata anche della specifica possibilità di complicazioni infettive postoperatorie (sepsi, deiscenza ferita) e/o emboliche-emorragiche intraoperatorie e postoperatorie (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, accidenti cerebrovascolari) e del relativo grado di imprevedibilità nonché di possibili anomalie di tolleranza a sostanze analgesiche od anestetiche,

DICHIARA

- di esprimere il proprio consenso
- di averne la capacità giuridica
- di essere a conoscenza che tale consenso è univoco, libero da coercizioni, che è revocabile, condizionabile e modulabile per fattori imprevisi che tuttavia si impegna a portare tempestivamente a conoscenza dei Sanitari, assumendosi comunque ogni responsabilità che possa derivare da interruzione o riduzioni del programma terapeutico previsto.
- di essere disposta al massimo livello di collaborazione con il Personale curante e di assistenza, al comune scopo di ottenere il più valido risultato possibile.

Data

Firma Paziente

Firma del Medico

Firma del Testimone

ESGO Ovarian Cancer OPERATIVE REPORT

ESGO Guidelines, Recommendations and Assurance Quality Committee



Hospital-Institution:	City:	Country:	Date of Surgery:
Identification code (for internal use only):			
Date of birth:			

1. Surgery Data

1 st Surgeon Dr:	2 nd Surgeon Dr:	Type of Tumor: Primary tumor	Aim of Surgery: Palliative
Ca-125 UI/ml at Surgery:	Suspected stage IV? Yes	If Yes, please select: <input type="checkbox"/> Pleura <input type="checkbox"/> Lung <input type="checkbox"/> Skin	<input type="checkbox"/> Extra abdominal lymph nodes
<input type="checkbox"/> Abdominal wall	<input type="checkbox"/> Liver Parenchyma	<input type="checkbox"/> Spleen Parenchyma	Other sites:
			Pf Status-ECOG 0

2. Surgical Approach and Findings

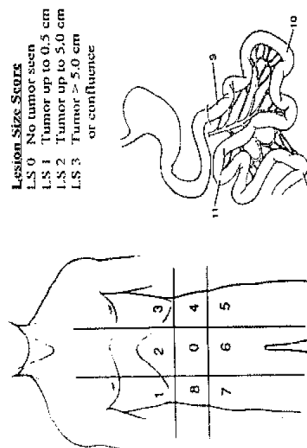
Approach: Robotics	Type of procedure: Primary Debulking
Frozen Section: Yes	Frozen Section Diagnosis:

Volumen of Ascites: <500 cc		Tumor involvement	
<input type="checkbox"/> Right ovary	<input type="checkbox"/> Uterus	<input type="checkbox"/> Right gutter	<input type="checkbox"/> Small bowel mesentery
<input type="checkbox"/> Left ovary	<input type="checkbox"/> Bladder/ ureter	<input type="checkbox"/> Left gutter	<input type="checkbox"/> Large bowel mesentery
<input type="checkbox"/> Right tube	<input type="checkbox"/> Sigmoid-Rectum	<input type="checkbox"/> Small bowel	<input type="checkbox"/> Paraaortic nodes
<input type="checkbox"/> Left tube	<input type="checkbox"/> Recto-vaginal septum	<input type="checkbox"/> Omentum	<input type="checkbox"/> Right diaphragm
<input type="checkbox"/> Douglas	<input type="checkbox"/> Pelvic wall	<input type="checkbox"/> Large bowel	<input type="checkbox"/> Left diaphragm
<input type="checkbox"/> Vagina	<input type="checkbox"/> Pelvic nodes	<input type="checkbox"/> Appendix	<input type="checkbox"/> Liver surface
		<input type="checkbox"/> Liver parenchymal	<input type="checkbox"/> Celiac nodes
		<input type="checkbox"/> Lesser omentum	<input type="checkbox"/> Abdominal wall
		<input type="checkbox"/> Stomach	<input type="checkbox"/> Skin
		<input type="checkbox"/> Pancreas	<input type="checkbox"/> Pericardiophrenic nodes
		<input type="checkbox"/> Spleen	<input type="checkbox"/> Inguinal nodes
		<input type="checkbox"/> Hepatic hilum nodes	Specify other:

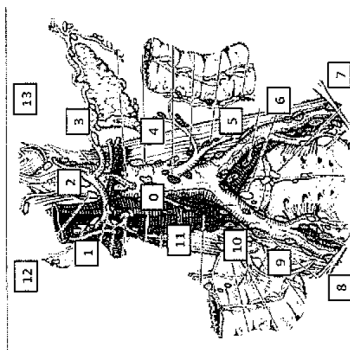
PRE POST

0 Central	1 Right upper	2 Epigastrium	3 Left upper	4 Left flank	5 Left lower	6 Pelvis	7 Right lower	8 Right flank	9 Upper jejunum	10 Lower jejunum	11 Upper ileum	12 Lower ileum
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PCI												

Lesion Size Score
 LS 0: No tumor seen
 LS 1: Tumor up to 0.5 cm
 LS 2: Tumor up to 5.0 cm
 LS 3: Tumor > 5.0 cm
 or confluence



PERITONEAL CANCER INDEX



RETROPERITONEAL DISEASE

+: Suspicious or Positive
 R+: Residual disease
 R0: No residual disease

0 Interaortocava/preaort.	1 Porta Hepatis	2 Celiac Axis	3 Suprarenal/Splenic	4 Left aortic	5 Left common iliac	6 Left ext iliac	7 Left inguinal	8 Right inguinal	9 Right ext iliac	10 Right common iliac	11 Pre-Paracava	12 Right cardio phrenic	13 Left cardio phrenic

ESGO Ovarian Cancer OPERATIVE REPORT.

The Guide lines and Assurance Quality Committee



3. Surgical Procedures. Pelvic procedures Medium abdomen procedures Upper abdomen procedures

<input type="checkbox"/> Hysterectomy	<input type="checkbox"/> Pelvic nodes	<input type="checkbox"/> Resection lesser omentum	<input type="checkbox"/> Liver capsule resection
<input type="checkbox"/> Unilateral salpingo oophorectomy	<input type="checkbox"/> Peritoneectomy gutters	<input type="checkbox"/> Partial gastrectomy	<input type="checkbox"/> Atypical Liver resection
<input type="checkbox"/> Bilateral salpingo oophorectomy	<input type="checkbox"/> Paraaortic nodes	<input type="checkbox"/> Celiac axis	<input type="checkbox"/> Partial hepatectomy
<input type="checkbox"/> Small bowel mesentery	<input type="checkbox"/> Small bowel resection	<input type="checkbox"/> Hepatic hilum nodes	<input type="checkbox"/> Cholecistectomy
<input type="checkbox"/> Ureteral resection	<input type="checkbox"/> Large bowel resection	<input type="checkbox"/> Diaphragmatic stripping	<input type="checkbox"/> Peritonectomy Morrison
<input type="checkbox"/> Colorectal resection	<input type="checkbox"/> Appendicectomy	<input type="checkbox"/> Diaphragmatic resection	<input type="checkbox"/> Inguinal nodes
<input type="checkbox"/> Partial cystectomy	<input type="checkbox"/> Infracolic omentectomy	<input type="checkbox"/> Splenectomy	<input type="checkbox"/> Pericardiophrenic nodes
<input type="checkbox"/> Pelvic peritonectomy	<input type="checkbox"/> Radical omentectomy	<input type="checkbox"/> Partial pancreatectomy	Other:

N° anastomoses: 0 Residual small bowel (cm): Stoma Formation: No Type: No stoma ☐ Definitive ☐ Temporary

Other procedures: ☐ IP-Port-a-cath ☐ IV-Port-a-cath ☐ Abdominal wall resection ☐ Mesh placement ☐ VATS ☐ HIPEC

Residual disease (Intra-abdominal): ☐ No macroscopic ☐ 0.1-0.5 cm ☐ 0.6-1 cm ☐ >1 cm

Residual disease (Extra-abdominal): ☐ No macroscopic ☐ 0.1-0.5 cm ☐ 0.6-1 cm ☐ >1 cm

Location/size of residual disease:

Reason of Residual : ☐ Diffuse Serosal ☐ Liver ☐ Hepatic hilum ☐ Pancreas ☐ Supradiaphrag. ☐ Celiac Axis ☐ Other

Any comment that has not been specified:

Duration of the procedure (minutes):

Estimated Blood Loss (cc):

N° RBC units transfused:

Severe complications during the operation :

Patient was brought to ICU with: ☐ NG tube ☐ Foley Cath ☐ Epidural Cath ☐ Endotracheal tube ☐ Chest tube ☐ Drain/s: (n)

Date of completion of this operative report:

Operative Report filled by Dr:

4. RUOLO DELL'ANATOMIA PATOLOGICA E DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSTICA

NOTIZIE CLINICHE

Per agevolare la diagnosi cito/istologica il materiale inviato in laboratorio di anatomia patologica dovrebbe essere corredato delle seguenti informazioni:

- eventuale stato di gravidanza, AUB, precedenti terapie (ormonali, RT, CHT), precedenti interventi chirurgici rilevanti, storia familiare di neoplasia mammaria/ovarica;
- esami radiologici e di laboratorio con particolare riferimento ai dati utili per le correlazioni con i reperti anatomo-patologici;
- eventuale presenza di ascite;
- diagnosi/sospetto clinico;
- tipo di procedura effettuata (laparoscopica con *endobag* o laparotomica);
- dati inerenti all'intervento (ad es. rottura preoperatoria, intraoperatoria o postoperatoria) (preferibilmente atto operatorio);
- tipo di materiale-sede del materiale opportunamente identificati

MODALITA' DI INVIO DEL MATERIALE IN ESAME

Tipo di materiale in esame

- Esame citologico su liquidi di versamento, *washing*, agoaspirato;
- biopsia chirurgica;
- resezioni chirurgiche escissionali.

Campione citologico (liquidi di versamenti e washing):

- Invio dell'intera quantità di liquido prelevato in contenitori a parete rigida a chiusura ermetica. Se è prevista la consegna in laboratorio in tempi brevi conservazione in frigorifero a 4° centigradi; se prevista entro 24 ore aggiungere etanolo 50 in rapporto 1/1 (per ottenere un buon incluso) (Daniel, Koss). Per gli agoaspirati vetrini strisciati e fissati (soluzioni alcooliche per la colorazione di Papanicolaou); se modiche quantità di contenuto liquido, *Kit* per citologia in strato sottile.

Campione istologico (biopsie, pezzi chirurgici)

- Il materiale operatorio deve essere inviato integro, senza tagli e dissezioni preliminari, in liquido fissativo (formalina tamponata al 10%), in adeguata quantità e contenitore idoneo, oppure a fresco con invio tempestivo; piccole biopsie in liquido fissativo o in soluzione fisiologica (se inviate tempestivamente) (Koss). Sottovuoto: possibile utilizzo solo per l'invio del materiale, di sistemi sottovuoto con controllo della conservazione, con successiva apertura e fissazione secondo i tempi e le modalità consuete.

PROCEDURE SU MATERIALE BIOPTICO E CITOLOGICO

La diagnosi pre-operatoria delle masse ovariche/pelviche è clinico-strumentale e laboratoristica, tuttavia con un certo grado di incertezza, poiché l'istologia è l'unica in grado di determinare con sicurezza il tipo di neoplasia, importante in quanto sottotipi diversi richiedono trattamenti diversi (ad es. il carcinoma mucinoso, a cellule chiare e sieroso di basso grado esibiscono scarsa risposta alla CT/platino), nonché spesso anche l'origine tumorale.

La diagnosi istologica generalmente viene fatta su pezzo operatorio ed in ultima istanza ed in mancanza di quest'ultimo sul materiale fornito da un *tru-cut* o da una biopsia laparoscopica (NICE).

Citologia

- La tecnica di agoaspirazione (FNA) nella diagnosi dei tumori maligni è molto controversa a causa del rischio di disseminazione di cellule neoplastiche lungo il percorso dell'ago e della rottura della capsula tumorale. È consigliabile limitare l'aspirazione alle cisti di meno di 10 cm di diametro con setti spessi o aree solide agli U.S. (De Cryspigny).

- L'analisi del liquido ascitico nelle pazienti in stadio avanzato è in grado di fornire una diagnosi se non di certezza almeno orientativa per iniziare un'eventuale chemioterapia preoperatoria (Schwartz). I limiti sono rappresentati dalla quantità di liquido prelevato per la paracentesi: inviare sempre tutto il materiale, che deve essere di almeno 30-40 cc e contenere un minimo di 500.000 cellule in modo da poter allestire un citoincluso ed ottenere anche delle sezioni bianche su cui eseguire dell'immunoistochimica. Quest'ultima aumenta l'accuratezza diagnostica dell'esame citologico (57-87%).

Nel processo di diagnosi differenziale è da tenere in conto il carcinoma sieroso ovarico, il mesotelio reattivo, il mesotelioma, altre neoplasie ovariche e le neoplasie da sedi extraovariche (es. gastroenterico).

ESAME INTRA-OPERATORIO: INDICAZIONI E LIMITI

Indicazione:

- conferma istologica di un tumore ovarico maligno/borderline ed esclusione di malignità per una lesione sospetta benigna;
- definizione di natura primitiva o metastatica della neoplasia (non sempre possibile).

Limiti dell'esame intra-operatorio:

- errore di campionamento macroscopico in quanto non è possibile esaminare tutte le aree sospette nei tempi dell'esame;
- qualità delle sezioni criostatiche che può limitare la valutazione del dettaglio cellulare;
- l'incapacità di definire l'istotipo preciso della neoplasia sulla base delle sole caratteristiche morfologiche;
- esperienza del patologo (meglio se ginecopatologo) (Bige, Baker, Zannoni, Kim, Li, Brun, Storms, Seidman 2003).

Nonostante le difficoltà l'accuratezza totale è dell'87,8-94% ed è quindi un esame, se appropriatamente richiesto, raccomandato (Pornsawan).

I tempi di refertazione sono circa 20 minuti dal momento in cui il materiale giunge in Anatomia Patologica fino all'invio di fax/comunicazione telefonica/telematica con il chirurgo(Cross).

CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE DEI TUMORI

È utilizzata la classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO).

Utile ricordare quanto segue:

- Si parla di neoplasia mista: quando due o più istotipi (epiteliali e germinali) sono presenti in una neoplasia e ne rappresentano il 10% o più.
- La maggior parte delle neoplasie è di tipo epiteliale e sono ulteriormente classificate in:
 - benigne: (cistoadenomi, cistoadenofibromi) prive di atipie citologiche ed architetturali;
 - *borderline*: (o a basso grado di malignità/tumore proliferante atipico) con atipie citonucleari lievi-moderate e complessità architetturale senza franca invasione distruttiva dello stroma o crescita di tipo confluyente;
 - maligne: (carcinoma, cistoadenocarcinoma) con severe atipie citologiche, maggiore attività proliferativa epiteliale e franca invasione infiltrativa stromale o di tipo confluyente.
- In assenza di evidente invasione stromale ma con ghiandole bordate da epitelio francamente maligno si parla di "tumore *borderline* con carcinoma intraepiteliale".
- Nei tumori mucinosi in assenza di chiari aspetti di invasione stromale e presenza di più di 4 strati ghiandolari con marcata atipia nucleare si parla di "carcinoma in situ-intraepiteliale" o "tumore *borderline* con alto grado di proliferazione" (raccomandato) (Rodriguez).
- Definizione di microinvasione/carcinoma microinvasivo: uno o più focolai il maggiore dei quali non supera i 10 mmq oppure non superiore a 5 mm di asse maggiore.

Impianti: nei tumori *borderline* sierosi e siero-mucinosi (McCluggage 2015-ICCR) gli impianti si dividono in (WHO 2014):

- **impianti non invasivi:**
 - epiteliali
 - desmoplastici

- **impianti invasivi:** poiché tali impianti, unitamente a quelli francamente non invasivi ma caratterizzati da crescita in piccoli nidi solidi delimitati da cleft, micropapille o strutture cribriformi, condividono il medesimo comportamento biologico del carcinoma sieroso di basso grado, la loro presenza comporta la classificazione del tumore primitivo nell'ambito del carcinoma di basso grado.

Vecchia terminologia	Nuova terminologia
Impianto non invasivo epiteliale	Impianto
Impianto non invasivo desmoplastico	Impianto
Impianto invasivo	Metastasi di carcinoma di basso grado

Per gli aspetti morfologici che distinguono gli impianti invasivi da quelli non invasivi si rimanda a Kurman et al: "*Blustein's Pathology of the female genital tract*" (sixth edition) (2011).

Considerata l'estrema eterogeneità clinica, morfologica, bio-molecolare e della capacità di risposta alla chemioterapia, sono stati identificati 5 gruppi principali di carcinomi ovarici:

- carcinoma sieroso di alto grado (70%);
- carcinoma endometriode (10%);
- carcinoma a cellule chiare (10%);
- carcinoma mucinoso (3%);
- carcinoma sieroso di basso grado (<5%).

La teoria patogenetica tradizionale (quella della NEOMETAPLASIA, che prevede l'origine dalla trasformazione in senso neoplastico del compartimento staminale dell'epitelio ovarico di superficie) è stata recentemente in parte confutata, relativamente all'istotipo sieroso di alto grado, per l'identificazione nelle donne con variante patogenetica di BRCA1 o BRCA2, di lesioni intraepiteliali a livello della porzione fimbriale delle tube (STIC), quali possibili lesioni neoplastiche precursori associate alle forme tumorali in stadio più avanzato.

Parimenti, per gli istotipi endometrioidi e a cellule chiare è stata considerata come causa patogenetica alternativa l'associazione tumorale ad endometriosi ovarica.

Sotto il profilo genetico, a parte le mutazioni di p53, i carcinomi sierosi di alto grado nel 10% dei casi si associano a familiarità e presentano varianti patogenetiche o mutazioni somatiche di BRCA1 e BRCA2.

I carcinomi endometrioidi, dal punto di vista molecolare possono presentare:

- Mutazioni del gene oncosoppressore ARID1A (AT-rich interactive domain 1A) riscontrate anche nei focolai adiacenti di endometriosi;
- inattivazione dell'oncosoppressore PTEN;
- mutazioni somatiche di Beta-catenina (CTNNB1), spesso associate a presenza di metaplasia squamosa, a basso grado tumorale e ad una prognosi favorevole;
- instabilità dei microsatelliti.

Sotto il profilo genetico, i carcinomi a cellule chiare sono caratterizzati da mutazioni di PTEN, mutazioni di ARID1A, mutazioni attivanti di PIK3CA.

Sotto il profilo genetico, circa il 43% dei carcinomi mucinosi ed il 78% dei tumori mucinosi *borderline* sono associati a mutazioni di KRAS. Meno frequentemente è stata osservata over espressione/amplificazione di HER2, mutualmente esclusiva con le mutazioni del KRAS.

Il 34% circa dei tumori mucinosi non presenta mutazioni di KRAS o amplificazioni di HER2 e queste neoplasie sembrano essere associate ad un maggiore rischio di recidive e ad una prognosi peggiore.

A differenza delle forme di alto grado, il carcinoma sieroso di basso grado non si associa a mutazioni di BRCA e di p53, ma, in circa i 2/3 dei casi, presenta mutazioni di BRAF e KRAS e, meno frequentemente mutazioni di ERBB2. Le mutazioni di KRAS, BRAF ed ERBB2 sono mutuamente esclusive e sembrano svilupparsi precocemente durante la carcinogenesi come suggerito dal riscontro di mutazioni di KRAS e BRAF nei cistoadenomi sierosi adiacenti e tumori *borderline*. Raramente (10% dei casi) i carcinomi di basso grado evolvono in carcinomi di alto grado.

DESCRIZIONE MACROSCOPICA E CAMPIONAMENTO

- Descrizione della massa tumorale:

- Peso, misure, forma, consistenza, rapporti con organi o strutture adiacenti;
- valutazione dell'integrità della capsula, ove presente (integra o interrotta);
- attento esame della superficie esterna (liscia o sede di escrescenze);
- aspetto sulla superficie di taglio (solido, cistico, formazioni endocistiche, setti).
- Descrizione di tutti gli altri organi e tessuti asportati:
 - Annesso controlaterale, utero, omento, biopsie peritoneali, linfonodi, ecc.
- Descrizione delle dimensioni massime delle localizzazioni extra-pelviche.
- N.B.: La valutazione dell'integrità del pezzo è fondamentale per la sottostadiazione delle neoplasie confinate all'organo (ovaio, salpinge) (McCluggage WG et al. - ICCR 2015).
- È indispensabile indicare nel referto se la capsula ovarica o la sierosa tubarica sono intatte o rotte e se è presente neoplasia sulla superficie. In caso di rottura capsulare è opportuno accertare se la rottura è avvenuta prima o dopo l'intervento (informazione data dal chirurgo).
- La classificazione UICC, TNM 2017 prevede la categoria T1c2 se la rottura è avvenuta prima dell'intervento e la categoria T1c1 se intraoperatoria e non si evidenzia istologicamente infiltrazione neoplastica capsulare. In caso di lesione giunta frammentata, anche in sacchetto, non è possibile la definizione anatomopatologica (pTNM) della superficie capsulare della neoplasia (pTX) (Capsula giunta frammentata).

Campionamento:

- **Esteso nelle aree rappresentative** della neoplasia e mirato a definire i rapporti con la superficie sierosa ed organi adiacenti. Si raccomandano 1 o 2 prelievi per ogni centimetro della dimensione massima del tumore primitivo se presenta aspetto macroscopico disomogeneo.
- Nel caso di sospetto **tumore borderline si richiede campionamento estensivo** per ridurre l'errore di campionamento nell'identificare aree di microinvasione o focolai di carcinoma di basso grado.
- **Nelle pazienti ad alto rischio l'ovaio e la tuba devono essere prelevati in toto ed esaminati con sezioni multiple anche se macroscopicamente normali.**
- La tuba deve sempre essere esaminata in toto per la determinazione del sito di origine della neoplasia: è preferibile allestire sezioni parallele lungo l'asse maggiore in corrispondenza dell'estremità fimbriale ed infundibolare (protocollo SEE-FIM) e con ulteriori tagli trasversali nei restanti tratti tubarici.
- **Tutti i linfonodi isolati devono essere inclusi ed esaminati;** nel caso di metastasi macroscopiche sono sufficienti sezioni rappresentative. Nel caso di assenza di evidenza macroscopica di linfonodi è raccomandabile campionare in toto il materiale relativo alle stazioni linfonodali per non sottostimare linfonodi di piccole dimensioni o con processi involutivi che ne possono rendere difficoltosa l'individuazione.
- Omento: descrizione del diametro massimo delle lesioni macroscopicamente evidenti e campionamento rappresentativo. In caso di assenza di evidenza di lesioni, campionamento *random* (almeno 5 prelievi).
- Tutte le biopsie peritoneali *random* o relative a lesioni sospette effettuate per determinare la stadiazione devono essere esaminate in toto.
- Tutti i blocchetti di inclusione devono essere identificati in base alla sede di prelievo; il dato deve essere documentato e si raccomanda che sia riportato nel referto (ICCR).

Descrizione microscopica

Descrizione dei parametri morfologici correlati alla diagnosi: atipia, necrosi, indice mitotico, *pattern* di crescita, angioinvasione, margini di crescita tumorale.

Risposta alla terapia neoadiuvante:

Studi recenti hanno convalidato il significato prognostico dei criteri di risposta alla chemioterapia (CRS) nel carcinoma sieroso pelvico di alto grado, adottando un sistema di punteggio a 3 livelli (Böhm, Sassen).

Il metodo è il seguente:

- **SCORE 1:** neoplasia prevalentemente vitale con limitati foci di modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo (risposta tumorale assente o limitata);
- **SCORE 2:** modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo multifocali o diffuse, con neoplasia residua facilmente identificabile (risposta tumorale parziale);
- **SCORE 3:** regressione prevalente, con presenza di poche cellule neoplastiche singole sparse irregolarmente o disposte in piccoli gruppi (globalmente del diametro inferiore a 2 mm) o con assenza di neoplasia residua (risposta completa o quasi completa).

COPIA
NON

La valutazione dello *score* deve essere effettuata su sezione colorata con ematossilina eosina allestita dal blocchetto di tessuto omentale coinvolto che presenti il minore grado di risposta alla chemioterapia. Per la possibile selezione di cloni resistenti post-terapia è utile una nuova caratterizzazione biomolecolare. Nei restanti tipi di neoplasia annessiale e peritoneale può essere utile valutare i parametri morfologici già testati in altre sedi di neoplasia (mammella, stomaco, esofago e colon-retto), riportando i rilievi effettuati in diagnosi, in particolare:

- aspetti regressivi riconducibili a terapia, nelle masse tumorali: prevalenza di fibrosi o cellule tumorali (Mandard);
- percentuale di cellule tumorali residue (<10%; 10-50%, >50%) (Pinder);
- flogosi xantogranulomatosa (-/+++);
- necrobiosi tumorale (-/+++).

TECNICHE DIAGNOSTICHE ANCILLARI

L'immunoistochimica è una tecnica ancillare di supporto alla diagnosi morfologica e prevede l'utilizzo di un pannello di marcatori dal momento che nessun anticorpo è totalmente specifico per un dato tumore. Trova applicazione nel tipizzare un tumore ovarico primitivo e nel differenziare un carcinoma primitivo da uno metastatico.

Poiché la distinzione di istotipo, specie nelle lesioni di alto grado o metastatiche non è sempre facile dal punto di vista morfologico, è opportuna l'esecuzione sistematica di mirate reazioni immunoistochimiche a conferma della diagnosi morfologica.

Secondo le indicazioni WHO (2014) e ICCR (2015):

- **Tumore sieroso *borderline*:** p53 *wild type* (focale ed eterogenea), p 16 + focale o assente, CK 7 +, EMA +, WT1 +, PAX8 +, ER +, PR +.
- **Carcinoma sieroso di alto grado:** p53 mutata (diffusa o nulla), p 16 + (diffusa/a volte eterogenea), WT1 + (diffusa), PAX8 +, ER +, PR - (a volte).
- **Carcinoma sieroso di basso grado:** p53 *wild type* (focale ed eterogenea), p 16 + (irregolare), WT1 + (diffusa), PAX8 +, ER +, PR + (a volte), Ki67 (inferiore a HGSC).
- **Carcinoma endometriode:** p53 *wild type* (focale ed eterogenea) o p53 mutata (diffusa) (alto grado), p 16 + (irregolare), WT1 - (solitamente), Vimentina +, CK7 +, CK 20 -, EMA +, CA125 +, PAX8 +, CEA -, CDX2 +/- nelle morule squamose, ER+, PR +.
- **Carcinoma a cellule chiare:** p53 spesso *wild type* (focale ed eterogenea), p 16 + irregolare, WT1 - (solitamente), PAX8 +, Napsina A +, ER - (solitamente), PR - (solitamente), p504S +, EMA +.
- **Carcinoma ovarico mucinoso primitivo:** p 16 + (irregolare), CK7 +, CK20/CA19.9/CEA/CDX2 (focali, a volte diffusi), PAX8 +/-, ER - (solitamente), PR - (solitamente).
- **Carcinoma ovarico mucinoso secondario intestinale:** CA 125 -, CA19.9 +, WT1 -, CK7 - o + focale, CK20 +, CDX2 +, ER -, PR -, PAX8 -.
- **Tumori dello stroma-cordoni sessuali:** Inibina +, Calretinina +, EMA -, CK7 -.
- **STIC:** p53 mutata (diffusa o nulla), Ki67 > 10%.
- **Carcinoma sieroso secondario endometriale:** WT1 focale o -.

È raccomandato eseguire la determinazione dei recettori per Estrogeni e Progesterone, utili per eventuali terapie ormonali, e la determinazione della percentuale di cellule tumorali in circolo con anticorpo anti-Ki67 che, insieme con la conta mitotica, consente di valutare l'attività proliferativa cellulare del tumore.

Unico esame di biologia molecolare a scopo diagnostico è rappresentato dalla individuazione della mutazione di FOXL2, patognomica nei tumori a cellule della granulosa dell'adulto.

Fattori di rischio prognostici

Relativamente agli aspetti anatomo-patologici:

- FATTORI PROGNOSTICI ESSENZIALI:

Lo stadio patologico della neoplasia annessiale e peritoneale rappresenta il parametro prognostico più importante e valuta l'estensione anatomica della neoplasia primitiva dopo rimozione chirurgica.

Il sistema di *staging* è quello pTNM e FIGO (applicabile solo in caso di pM1, pM0 e pMX non sono categorie valide) (UICC, TNM).

La classificazione è applicabile a neoplasie maligne di origine sia epiteliale che stromale includendo le forme *borderline* o a bassa malignità.

- Il grado istologico è l'altro fattore prognostico più importante.
- Malattia residua/margini infiltrati.

- FATTORI PROGNOSTICI ADDIZIONALI:

- Sede delle metastasi.
- BRCA1- 2 (mutazione).
- DNA ploidia.
- CA125.
- NUOVI FATTORI PROGNOSTICI:
 - Profilo molecolare.
 - Proliferazione cellulare (Mitosi/HPF e Ki67).
 - Espressione di p53.

GRADING SYSTEM

Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali.

Il grado istologico della neoplasia fornisce preziose indicazioni prognostiche e terapeutiche. Le indicazioni WHO e le raccomandazioni ICCR prevedono l'adozione di differenti e specifici sistemi di *grading* testati per i differenti tipi di neoplasia.

I sistemi si basano tutti sui seguenti criteri morfologici:

- *pattern* architetturale;
- atipia nucleare;
- attività mitotica.

Tumori sierosi: Deve essere adottato un sistema che suddivide i carcinomi sierosi in basso e alto grado (sulla base di atipia nucleare e secondariamente dell'attività mitotica) (WHO 2014). Gli studi di patologia molecolare hanno dimostrato, infatti, che i carcinomi sierosi di basso e di alto grado sono due tipi di neoplasia a patogenesi e prognosi distinte.

Tumori mucinosi: Adottando il G, è opportuno utilizzare lo stesso sistema di gradazione applicato nel carcinoma endometrioidale. (ICCR). Il *grading* (G1, G2, G3) del carcinoma mucinoso non sembra tuttavia avere un significato predittivo.

La prognosi correla maggiormente con il tipo di invasione:

- Invasione espansiva: *back-to-back* ghiandolare (>10 mmq o >5 mm), crescita *pushing* o atteggiamento cribriforme.
- Invasione infiltrativa: evidente invasione stromale (> 10 mmq o > 5 mm).

Tumori endometrioidi: Si utilizza il sistema a tre gradi FIGO analogamente a quanto avviene nei tumori uterini, sulla base della percentuale della componente ghiandolare rispetto alla crescita solida. Una maggiore atipia nucleare, indipendentemente dall'architettura, fa aumentare di un grado la neoplasia.

Grado 1: < 5% di aree solide, non squamose

Grado 2: 6% - 50% di aree solide non squamose

Grado 3: > 50% di aree solide non squamose

Carcinoma a cellule chiare, carcinoma indifferenziato e carcinosarcoma: Non si effettua la gradazione (sono considerati tutti di alto grado).

Poiché la valutazione del *grading*, presenta un certo grado di variabilità intra/interosservatore, è stato di recente introdotto un sistema di *score*, uguale per tutte le neoplasie epiteliali ovariche, che sembra offrire una maggiore riproducibilità e che qui si propone per un'eventuale integrazione a quanto precedentemente detto:

Lo <i>Universal Grading System</i> (Shimizu)	
Architettura	Score
Prevalentemente ghiandolare	1
Prevalentemente papillare	2
Prevalentemente solido	3
Pleomorfismo nucleare	Score
Lieve	1
Moderato	2
Alto	3

Attività mitotica nelle aree cellulate più attive (x10HPF 1hpf = 0.345 mmq, diametro 0,663 mm)	
Fino a 9/10hpf	1
10-24/10hpf	2
>=25/10hpf	3
Somma finale	
score 3-5	Grado 1
score 6-7	Grado 2
score 8-9	Grado 3

Neoplasie germinali: Il teratoma immaturo: è la sola neoplasia maligna germinale ad essere graduata, si basa sulla quantità di tessuto immaturo presente, quasi sempre rappresentato da tessuto neuroectodermico.

G1: tessuto immaturo occupante meno di un LPF (campo 40x) in ogni sezione.

G2: tessuto immaturo occupante 1-3 campi LPFs (campi 40x) in ogni sezione.

G3: tessuto immaturo occupante più di 3 LPFs (campi 40x) in ogni sezione.

Tumori dello stroma/cordoni sessuali: Non si effettua la graduazione poiché si considera la stadiazione come il fattore prognostico più importante.

DIAGNOSI

La diagnosi fa riferimento ai campioni pervenuti e deve sinteticamente riassumere i dati derivanti da tutte le fasi del processo. In particolare, deve comprendere:

- tipo istologico del tumore;
- grado;
- sito di origine della neoplasia;
- presenza di microinvasione/interessamento capsula o superficie ovarica;
- impianti/infiltrazione di altri organi o apparati;
- fattori di rischio prognostici maggiormente significativi;
- stadiazione pTNM.

Per quanto riguarda istotipo e grado si rimanda a quanto precedentemente detto. In caso di terapia neoadiuvante può non essere correttamente valutabile istotipo e *grading*: in tal caso meglio definirlo carcinoma post-terapia multimodale

Sito di origine della neoplasia: quando la neoplasia coinvolge entrambe le ovaie e/o le tube può essere difficile determinare l'origine primitiva del tumore.

REFERATO ANATOMO-PATOLOGICO

Anagrafica Dati relativi al paziente Reparto inviante

Data e medico che ha eseguito il prelievo

Materiale inviato

Definizione dei campioni per sede di prelievo

Notizie cliniche

Anamnesi ed accertamenti diagnostici eseguiti (radiologici, biomarcatori)

Procedura utilizzata (biopsia, escissione chirurgica)

Sede anatomica del tumore

Precedenti terapie CT/RT

Quesito diagnostico

Descrizione macroscopica: è consigliato venga eseguita dal patologo refertante

Biopsia: dimensioni, consistenza, colore

Escissione chirurgica:

- definizione delle strutture comprese nel campione;
- peso del campione in toto;
- dimensioni;
- descrizione della forma e consistenza della superficie esterna, e/o della capsula (integra, indenne, rotta, infiltrata) degli organi/masse;
- descrizione della massa neoplastica sulla superficie di taglio: consistenza, colore, aspetto (solido, cistico, papillare, necrotico, emorragico, ecc.), dei margini di crescita tumorali e rapporti con strutture adiacenti;
- descrizione dei margini chirurgici (liberi o infiltrati, distanza dalla neoplasia).

Il campionamento deve essere eseguito in accordo con gli specifici protocolli (CAP), con l'indicazione delle sedi dei prelievi.

Descrizione microscopica:

È utile descrivere alcune caratteristiche morfologiche che permettono di definire l'istotipo ed il *grading*, soprattutto in caso di lesioni rare o di difficile comprensione.

In particolare: cellularità e morfologia cellulare, atipia, conta mitotica, necrosi, margini di crescita tumorale, angioinvasione, ecc.

Esempio:

Parametri morfologici:

- Pattern di crescita solido: solido/ghiandolare %
- Pleomorfismo nucleare :
- Attività mitotica nelle aree cellulate più attive (x10HPF; diam. campo mm.) :
- Invasione vascolare peritumorale (-/+++):
- Flogosi peritumorale (-/+++):
- Flogosi intratumorale (-/+++):
- Altro

Risposta alla terapia neoadiuvante:

Criteri di risposta alla chemioterapia (CRS) nel carcinoma sieroso pelvico di alto grado.

- **SCORE 1:** neoplasia prevalentemente vitale con limitati foci di modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo (risposta tumorale assente o limitata);
- **SCORE 2:** modificazioni fibro-infiammatorie di tipo regressivo multifocali o diffuse, con neoplasia residua facilmente identificabile (risposta tumorale parziale);
- **SCORE 3:** regressione prevalente, con presenza di poche cellule neoplastiche singole sparse irregolarmente o disposte in piccoli gruppi (globalmente del diametro inferiore a 2 mm) o con assenza di neoplasia residua (risposta completa o quasi completa).

Aspetti morfologici di regressione tumorale riconducibili a terapia nei restanti tipi di neoplasia annessiale o peritoneale:

- prevalenza fibrosi o cellule tumorali (Mandard);
- percentuale di cellule tumorali residue (<=10%; 10-50%, >50%) (Pinder);
- flogosi xantogranulomatosa (-/+++);
- necrobiosi tumorale (-/+++);

Aspetti morfologici di regressione tumorale riconducibili a chemioterapia: presenti/assenti

Indicare le metodiche ancillari utilizzate ed i risultati:

- Indagini immunoistochimiche: (+/-) (%)

Raccomandabili:

- Percentuale di cellule positive a livello nucleare con anticorpo anti recettori per gli estrogeni;
- Percentuale di cellule positive a livello nucleare con anticorpo anti recettori per il progesterone;
- Attività proliferativa (Ki67) nei campi a maggiore espressione (% in >1000 nuclei);
- Biologia molecolare
- Altro (indagini genetiche, microscopia elettronica, citoflussimetria)

Diagnosi:

Refertazione del materiale come da campioni pervenuti, in cui indicare:

- Istotipo, grado, sito primitivo del tumore.
- Infiltrazione/integrità della capsula e di organi o tessuti adiacenti.
- Infiltrazione/integrità di altri organi e tessuti prelevati separatamente.
- Altre patologie eventualmente presenti.

SCHEMA ANALITICA	
Tipo istologico (Classificazione WHO)	
Pattern di crescita tumorale	
Grado istologico (sec. WHO)	

Sede del tumore primitivo	
Estensione	
Tipo di invasione neoplastica (ca. mucinoso)	
IHC (*): Ki67 %. Rec. Estrogeni: .Rec. Progesterone	
Mitosi: /10 HPF	
Margini di resezione (*)	
Invasione vascolare peritumorale	
Numero totale di linfonodi regionali esaminati (*)	
Numero di linfonodi regionali metastatici (*)	
Esame citologico su <i>washing</i>	
Risposta alla chemioterapia (CRS/Aspetti morfologici)	

Stadiazione pTNM (UICC, 2017): *compilare le voci valutabili

Bibliografia

- Baker P, et al. A practical approach to intraoperative consultation in gynecological pathology. *Int J GynecolPathol*. 2008 Jul;27:353-65.
- Bige O, et al. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. *Gynecol Oncol*. 2011;123:43-6.
- Boehm S et al. Development of a response scoring system to quantify the effect of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer—ovarian cancer response scoring (OCRS) study. *Mod Pathol*2014;27:276A.
- Brun JL, et al. Factors influencing the use and accuracy of frozen section diagnosis of epithelial ovarian tumors. *AmJObstet Gynecol*. 2008;199:244.
- Colgan TJ, Murphy J, Cole DE et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol*2001;25:1283– 1289.
- Cross P.A. et al. Intraoperative frozen section analysis for suspected early-stage ovariancancer:11 years of Gatedshed Cancer Centre experience. Published on line 2011.
- Daniel S., Zanin T. Manuale di tecnica cito-istologica 09/97.
- De Crispigny et al. The simple ovarian cyst: aspirate or operate? *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996: 1035-1039.
- FIGO Committee on Gynecological Cancer (2014). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium.
- Kim JH, et al. Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol*. 2009; 20:176-18.
- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*2007;31:161–169.
- Koss L.G. Koss'diagnostic cytology and its histopathologic bases. V^{ed}.2006.
- Kurman RJ, et al. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer Shifting the Paradigm. *Hum Pathol*. 2011 July; 42(7): 918–931.
- Kurman et al. Blustein's Pathology of the female genital tract (sixth edition)2011.
- Lalwani N, et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*. 2011;31:625-46.
- Li M, et al. Analysis of diagnosis accuracy of frozen sections in 73 cases of borderline tumor of ovary. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009; 38:106-109.
- Lineeguidaovaio CAP (College of American Pathologist), 2012, 2015.
- Mandard AM et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994 73: 2680-6.
- McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420-432.
- McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Modern Pathology* 2015; 28: 1101-1122.
- NICE Clinical guidelines. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (Dicembre 2010).
- Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007;50:409–17.
- Pornsawan W et al. The accuracy of intraoperative frozen sections in the diagnosis of ovarian tumors. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (12):1791-5.
- Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology* 2012;23:111-117.

- Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinic pathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 139-52ol. 2000; 31: 539-57.
- Sassen S et al. Histopathological assessment of tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in advanced-stage ovarian cancer. *HumPathol*2007;38:926–934.
- Schwartz PE e Wenxin Zheng. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: the role of cytology in pretreatment diagnosis". *Gynecologic Oncology* 90 (2003); 644-650.
- Seidman JD, et al. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *The American Journal of Surgical Pathology* 2003;27:985-993.
- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Path* 2000; 31; 539-57.
- Shimizu Y et al. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *Cancer* 82, Issue 5, 1998: 893–901.
- Singh N, Gilks CB, Wilkinson N et al. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 2014;65:149–154.
- Storms AA, et al. Mucinous tumors of the ovary: diagnostic challenges at frozen section and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2012;125:75-9.
- Tavassoli FA, et al. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon 2003TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (2017).
- UICC, TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS Eight Edition 2017.
- Zannoni GF. The frozen section in ovarian pathology. Congresso Annuale di Anatomia Patologica SIAPEC-IAP, Firenze, 25-27 ottobre 2012.
- Glenn McCluggage et al. Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) *Modern Pathology* (2015) 28, 1101–1122.
- WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (Lyon 2014)

PATOLOGIA MOLECOLARE NEL TUMORE DELL'OVAIO

Negli ultimi anni l'ampia caratterizzazione molecolare dei tumori ovarici ha permesso l'identificazione non solo di marcatori diagnostici e/o prognostici, ma anche marcatori predittivi per terapie molecolari, che hanno reso necessari l'esecuzione di test genetici somatici a partire da tessuto neoplastico. A questo si associa pertanto la necessità di creare un percorso multidisciplinare che vede varie specifiche competenze coinvolte e la paziente al suo centro.

Rimane doveroso sottolineare però che tale percorso non è così lineare e semplice, dal momento che la distinzione tra somatico e germinale in questo tumore non è così netta. Infatti, marcatori molecolari come i geni BRCA1 e 2, non hanno solo un significato predittivo, ma anche un ruolo diagnostico nella identificazione di famiglie con predisposizione genetica all'insorgenza di tumore dell'ovaio e/o mammella. Pertanto, risulta necessario mantenere in questo percorso diagnostico anche la consulenza genetica, soprattutto nei casi di confermata natura germinale della mutazione e/o nei casi BRCA *wild type*, con forte familiarità all'insorgenza di neoplasie correlate.

Analisi dei geni BRCA1 e 2 come test predittivo di efficacia alle terapie antitumorali.

Studi retrospettivi hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico, portatrici di una Variante Patogenetica (VP) ereditaria BRCA, presentano una maggiore sensibilità farmacologica a combinazioni terapeutiche contenenti derivati del platino, anche quando somministrato ad alte dosi come si fa abitualmente nella chemioterapia intraperitoneale, nonché doxorubicinaliposomialepegylata e trabectedina.

Inoltre, è stato dimostrato che VP dei geni BRCA1 e 2 costituzionali o mutazioni somatiche, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità, in pazienti affette da carcinoma dell'ovaio in fase avanzata, al trattamento con inibitori dell'enzima Poli(ADP-ribosio)Polimerasi (PARP), che interviene nei meccanismi di riparo del DNA mediante ricombinazione omologa.

Il meccanismo di azione di tali farmaci è definito un meccanismo di "letalità sintetica", dove la concomitante perdita di funzione di più molecole coinvolte nella riparazione del DNA mediante ricombinazione omologa (HR), induce la morte cellulare programmata. Tra tutte le alterazioni note, la perdita di funzione delle proteine BRCA1/2 a causa di varianti patogenetiche costituzionali o mutazioni somatiche rappresenta una delle condizioni più frequenti, anche se non esclusiva, di disfunzione dei meccanismi di HR.

Studi clinici hanno portato nell'ottobre del 2014 alla registrazione da parte dell'Agenzia Regolatoria Europea del Farmaco (EMA, *European Medicines Agency*) dell'uso del PARP inibitore olaparib come terapia di mantenimento nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale sieroso di alto

COPIA
NON

grado, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma primitivo del peritoneo BRCA mutato (con presenza di variante patogenetica nella linea germinale o mutazione somatica), che sono in risposta completa o parziale alla chemioterapia a base di platino.

Anche l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha autorizzato il farmaco in Italia con la stessa indicazione, specificando che *"il trattamento con olaparib deve essere avviato e supervisionato da un medico specializzato nell'impiego dei farmaci antitumorali"*. L'inizio del trattamento è però condizionato alla presenza di variante patogenetica germinale o mutazione somatica a carico dei geni di suscettibilità al carcinoma ovarico (BRCA).

Recentemente l'EMA ha approvato l'impiego di due PARP inibitori la cui somministrazione non è dipendente dall'assetto genetico BRCA, sulla base di studi prospettici randomizzati che hanno dimostrato il beneficio di questi farmaci come terapia di mantenimento in tutta la popolazione di pazienti con recidiva platino-sensibile. Nonostante ciò il test genetico BRCA è indicato in tutti i casi di pazienti con carcinoma ovarico (ad esclusione dei tumori mucinosi e borderline) per il ruolo predittivo positivo di risposta ai PARP inibitori e per le rilevanti implicazioni sulla prevenzione oncologica nei familiari. Secondo quanto stabilito dalle recenti raccomandazioni italiane intersocietarie AIOM-SIGU-SIBioC-SIAPEC-IAP:

- il test BRCA è consigliato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso e non *borderline*, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo.
- È importante richiedere il test BRCA sin dalla diagnosi.
- L'esecuzione del test consente di identificare una eventuale VP nei geni BRCA e di pianificare nelle pazienti affette un percorso terapeutico adeguato.
- L'identificazione di VP germinale nei geni BRCA in una paziente con carcinoma ovarico permette di intraprendere un percorso di *counseling* oncogenetico nei familiari al fine di identificare i portatori di VP cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce di carcinoma ovarico/mammario e strategie finalizzate alla riduzione del rischio.
- La presa in carico delle donne con tumore ovarico BRCA-correlato deve prevedere un approccio biopsicosociale, che tenga conto dell'impatto della diagnosi e dei trattamenti sulla sfera fisica e psico-emotiva di ciascuna donna affetta da tumore ovarico, così come delle implicazioni psicologiche della problematica eredo-familiare e del coinvolgimento dei familiari sani a rischio nel percorso di *decision-making*.

Tipologie di test BRCA e loro implicazioni clinico-terapeutiche

In base ai dati ad oggi disponibili, è noto che i 2/3 delle VP a carico dei geni BRCA identificabili in pazienti affette da carcinoma ovarico siano di tipo costituzionale, in quanto ereditate da uno dei due genitori oppure insorte per nuova mutazione durante le prime fasi dello sviluppo embrionale.

In 1/3 dei casi le mutazioni sono invece esclusivamente somatiche e, pertanto, confinate al tessuto tumorale. Per tale ragione la scelta del test genetico da effettuare a scopo predittivo è stato oggetto di varie discussioni, considerando alcuni aspetti importanti:

- nonostante il test genetico BRCA a partire da sangue periferico ("test Germinale") sia ampiamente validato e consolidato nelle diverse realtà di Genetica Medica, è in grado di identificare solo VP costitutive, rendendo necessaria l'esecuzione del medesimo test anche a partire da tessuto neoplastico con aumento del tempo di refertazione;
- il test BRCA eseguito su tessuto tumorale ("test SOMATICO") è in grado di evidenziare contemporaneamente sia le varianti acquisite per mutazione somatica sia quelle costituzionali. Pertanto, solo in caso di VP, l'esame andrebbe ripetuto a partire da sangue periferico, per confermarne la natura germinale ed intraprendere lo studio delle famiglie.

Alla luce di tali considerazioni l'esecuzione del test genetico BRCA a scopo predittivo andrebbe eseguito a partire da tessuto neoplastico e solo in caso di mutazione patogenetica rieseguito su sangue periferico, per valutarne il significato diagnostico-preventivo.

Sebbene esistano numerosi sistemi commerciali certificati CE-IVD per l'analisi BRCA 1-2 su tessuto tumorale, vanno considerati alcuni aspetti importanti legati al test somatico:

- il test deve essere eseguito nelle Strutture identificate dal D.A. n. 2347/2019, previa valutazione di idoneità del materiale istologico ($\geq 25\%$ cellule neoplastiche). Risulta necessario la valutazione sia qualitativa che quantitativa del tessuto neoplastico in esame, ai fini di una eventuale macrodissezione manuale e, se necessario, di una eventuale microdissezione laser o guidata delle aree più ricche di cellule tumorali escludendo tessuto necrotico e fibrotico, che potrebbero alterare o rendere difficile l'esecuzione del test;
- le metodiche NGS permettono di individuare anche su tessuto senza particolari difficoltà, sia le varianti germinali che le mutazioni somatiche indipendentemente dalla loro frequenza allelica. Inoltre, l'utilizzo di tale tecnologia permette l'identificazione di:

- riarrangiamenti di media o grande dimensione,
- varianti alleliche a bassa frequenza,
- variazioni del numero di copie.

Rimane doveroso sottolineare una validazione intralaboratorio del test somatico, sia per l'identificazione di mutazioni a bassa frequenza allelica (definire *cut-off* di significato clinico) che per la valutazione di riarrangiamenti complessi e/o variazioni del numero di copie dei geni investigati, tramite analisi bioinformatiche robuste e validate.

Per quanto riguarda la metodica da effettuare, si è ormai concordi nel suggerire metodiche di *Next Generation Sequencing* (NGS) come *gold-standard*, per l'esecuzione del test genetico con particolari considerazioni:

- In presenza di test germinale e somatico non informativi, eseguire il test MLPA/MAQ per valutazione dello stato del *copy-number* e identificare possibili larghi riarrangiamenti sfuggiti eventualmente all'analisi NGS.
- Partecipazione a programmi di controllo di qualità esterni (es. EQA/EMQN).
- Non ultimo, si ricorda la necessità di un'adeguata conservazione del tessuto secondo procedure pre-analitiche che consentano la migliore preservazione del DNA (come indicato nelle linee guida del Consiglio superiore di Sanità

(www.salute.gov.it/imgs/C_17pubblicazioni_2369_allegato.pdf).

Infine, bisogna prendere in considerazione la parte di interpretazione delle varianti genetiche che, soprattutto quando nuove e non presenti nei database di riferimento, possono creare difficoltà interpretative.

Le raccomandazioni intersocietarie AIOM-SIGU-SIBioC-SPIAPEC-IAP raccomandano quanto di seguito riportato: *“Lo spettro di variabilità allelica dei geni BRCA1 e BRCA2 è molto ampio. Pertanto, il problema della classificazione delle varianti genetiche identificate è di grande rilevanza, anche perché può accadere che il laboratorio individui una variante che non è stata segnalata in precedenza nella letteratura scientifica o nei database di riferimento. Pur esistendo numerose modalità di classificazione delle varianti costituzionali BRCA, è opportuno adottare i criteri sviluppati dall'Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA), disponibili sul sito web del consorzio, in quanto più specifici e frutto di un'ampia collaborazione di esperti internazionali. ENIGMA classifica le varianti in cinque categorie, secondo le indicazioni IARC: benigna, probabilmente benigna, incerta, probabilmente patogenetica e patogenetica”*.

È importante sottolineare che i criteri sopra menzionati sono stati sviluppati al fine di definire il significato delle varianti nei geni BRCA come predittivi di rischio ereditario. Al momento, le informazioni relative all'effetto delle diverse varianti BRCA sulla risposta alle terapie sono assai scarse e criteri specifici per la loro classificazione a questo scopo non sono ancora stati elaborati. Pertanto, i laboratori devono indicare le modalità di interpretazione delle varianti BRCA nel referto, insieme al loro significato clinico. È inoltre raccomandato effettuare una verifica periodica della classificazione delle varianti. Ogni riclassificazione deve essere comunicata al clinico di riferimento, in modo da trasferire l'informazione alla persona che si era sottoposta al test.

TEST Multigenici per valutazione del difetto di ricombinazione omologa (HRD) a scopo predittivo-prognostico.

Essendo i geni BRCA solo alcuni dei componenti del sistema di riparazione del DNA mediante Ricombinazione Omologa (HR), nel caso di test BRCA negativo è stato proposto di estendere l'indagine genetica mediante test multigenici orientati ad indagare difetti molecolari all'interno del sistema di HR. Questo *pathway* coinvolge un numero di altre proteine che interagiscono e cooperano tra loro nel processo di riparazione del DNA per mantenere la stabilità genomica. Infatti, alterazioni a carico di geni coinvolti in tale processo sono state associate alla predisposizione di tumore ovarico. Tali tumori esprimono un fenotipo simile a quelli BRCA-mutati, caratterizzati da istologia sierosa di alto grado, con risposta più elevata ai farmaci a base di platino con maggiore sopravvivenza priva di malattia (PFS) e maggiori tassi di sopravvivenza globale (OS).

In particolare, si è osservata una maggiore correlazione tra alterazione dei geni *RAD51C*, *RAD51D* e *BRIP1*, e l'insorgenza del cancro ovarico. Insieme all'analisi di tali ulteriori geni, è possibile effettuare test più approfonditi per la definizione dello stato di HRD. Inoltre, la valutazione dello stato mutazionale del sistema HRD potrebbe fornire informazioni predittive all'utilizzo di inibitori PARP.

Ad oggi due diversi tipi di test sono stati approvati e utilizzati per i *trials* NOVA e ARIEL3:

- Il test HRD di Myriad è costituito da tre diversi aspetti dell'instabilità genomica: squilibrio del numero di alleli telomerici (TAI), perdita di eterozigosi (LOH) e transizioni di stato su larga scala (LST). Lo stato di

COPIA
NON

HRD è stato definito positivo per HRD per quei tumori con HRD ≥ 42 o una mutazione BRCA1/2. HRD negativo è stato definito per tumori con punteggi HRD <42 e BRCA1/2 *wild-type*.

- Il test Foundation Focus rileva la presenza di mutazioni somatiche (sBRCAmt) in BRCA e di perdita di eterozigosi. I problemi dell'HRD sono essenzialmente due: di tipo clinico-interpretativo e di tipo metodologico.

Il problema dei test HRD è che in presenza di HRD negativo, i risultati non significano mancanza di risposta per l'efficacia degli inibitori PARP. Nei *trials* NOVA e ARIEL3 anche i pazienti con HRD negativi beneficiavano dei trattamenti con niraparib (PFS HR = 0,58) o rucaparib (PFS HR = 0,58).

Dal punto di vista metodologico, i due test HRD al momento disponibili sono effettuati solo da compagnie diagnostiche (Myriad e Foundation) che utilizzano algoritmi approvati dalla *Food and Drug Administration* oltre che dai sistemi di accreditamento internazionale. Tali algoritmi bioinformatici su cui si basa la valutazione dell'HRD score sono coperti da brevetto: pertanto l'implementazione di tali sofisticati strumenti diagnostici è ancora lunga da realizzare nei laboratori clinici di diagnostica genomica. La mancanza infine di un uno score internazionalmente riconosciuto e di una carenza di piattaforme in grado di lavorare con kit diagnostici certificati, rende difficile l'introduzione di tali test nella pratica di laboratorio. Non è escluso che nel prossimo futuro le aziende diagnostiche saranno in grado di fornire sistemi diagnostici per valutazione di HRD.

Nel frattempo, in diverse realtà italiane così come anche in quella siciliana (vedesi PDTA "Sindrome eredo-familiare dei tumori della mammella e/o dell'ovaio") si suggerisce la possibilità di effettuare un test genetico a partire da sangue periferico, per l'identificazione di varianti germinali a carico di geni HR che conferiscono suscettibilità a tumori della mammella e/o dell'ovaio. Ovviamente la scelta dei pannelli dipende dalla capacità del servizio di offrire non solo test di conferma opportuni per le varianti a significato incerto ma anche un supporto adeguato alla gestione della paziente e della famiglia, attraverso i servizi di *counseling* genetico. È ben noto che il ricorso a pannelli multigenici sia a maggior rischio identificazione di VUS e questo può rappresentare una complicazione in assenza di adeguati servizi di consulenza a supporto.

- GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIA Anno 73° - Numero 6.DECRETO 15 gennaio 2019: Approvazione del Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA) relativo alla sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio.
- GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIA Anno 74° - Numero 2.DECRETO 20 dicembre 2019: Approvazione del Percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA), relativo alla sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio" – Revisione n. 1 ed aggiornamento del PDTA approvato con D.A. n. 32 del 15 gennaio 2019
- GAZZETTA UFFICIALE DELLA REGIONE SICILIA Anno 74° - Numero 14. DECRETO 30 gennaio 2020: Approvazione della Rete dei Centri di senologia (BreastUnit) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana e DECRETO 4 marzo 2020: Modifica ed integrazione al D.A. n. 49 del 30 gennaio 2020 - Approvazione della Rete dei Centri di senologia(Breast Unit) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione siciliana

Bibliografia

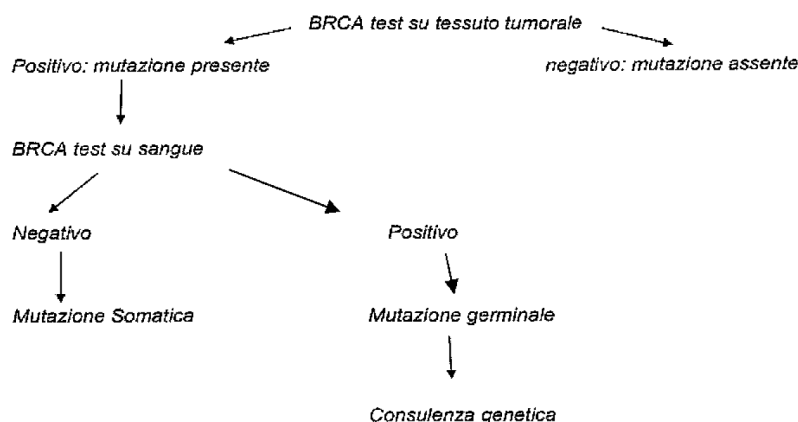
- Pinto C, Bella MA, Capoluongo E, et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in the care and treatment pathways of ovarian cancer patients. *Future Oncol* 2016;12:2071-5
- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654-63
- Bolton KL,Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer *J Am Med Assoc* 2012; 307: 382-90
- Drost R and Jonkers J, Opportunities and hurdles in the treatment of BRCA1-related breast cancer. *Oncogene* 2014; 33: 3753–63
- George J1, Alsop K, Etemadmoghadam D, et al. Nonequivalent gene expression and copy number alterations in high-grade serous ovarian cancers with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3474-84
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474: 609-15
- Capoluongo E. BRCA to the future: towards best testing practice in the era of personalised healthcare. *Eur J Hum Genet* 2016;1:S1-2.
- Cortesi L, Toss A, Cucinotto I. Parp Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2018
- Concolino P, Capoluongo E. Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangements in breast and ovarian cancer patients: an overview of the current methods. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:795-802

- Gourley C, Balmaña J, Ledermann JA, et al. Moving From Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition to Targeting DNA Repair and DNA Damage Response in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2257-2269
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-61
- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
- Massimo Barberis, Maria Angela Bella, Fiamma Buttitta, Ettore Capoluongo, Paola Carrera, Nicoletta Colombo, Laura Cortesi, Maurizio Genuardi, Massimo Gion, Stefania Gori, Valentina Guarneri, Nicola La Verde, Domenica Lorusso, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti, Nicola Normanno, Barbara Pasini, Matilde Pensabene, Sandro Pignata, Paolo Radice, Enrico Ricevuto, Antonio Russo, Anna Sapino, Pierosandro Tagliaferri, Pierfrancesco Tassone, Chiara Trevisiol, Mauro Truini, Liliana Varesco. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari sani delle pazienti BRCA mutate. A cura del Gruppo di Lavoro AIOM - SIGU - SIBIOC - SIAPEC-IAP (www.aiom.it)
- Capoluongo E, Ellison G, López-Guerrero JA, Penault-Llorca F, Ligtenberg MJL, Banerjee S, Singer C, Friedman E, Markiefka B, Schirmacher P, Büttner R, van Asperen CJ, Ray-Coquard I, Endris V, Kamel-Reid S, Percival N, Bryce J, Röthlisberger B, Soong R, Gonzalez de Castro D. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients. *Semin Oncol.* 2017 ; 44(3):187-197
- Ellison G, Ahdesmäki M, Luke S, et al. An evaluation of the challenges to developing tumor BRCA1 and BRCA2 testing methodologies for clinical practice. *Hum Mutat.* 2018 Mar;39(3):394-405. doi: 10.1002/humu.23375. Epub 2017 Dec 28
- Zhong Q, Wagner U, Kurt H, et al. Multi-laboratory proficiency testing of clinical cancer genomic profiling by next-generation sequencing. *Pathol Res Pract.* 2018 May 22. pii: S0344-0338(17)31187-1
- ENIGMA. <https://enigmaconsortium.org/>
- Sharon E Plon, Diana M Eccles, Douglas Easton, William D Foulkes, Maurizio Genuardi, Marc S Greenblatt, Frans B L Hogervorst, Nicolien Hoogerbrugge, Amanda B Spurdle, Sean V Tavtigian. IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Sequence Variant Classification and Reporting: Recommendations for Improving the Interpretation of Cancer Susceptibility Genetic Test Results. *Hum Mutat* 2008;29:1282-91
- Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, Melegh B, Cambon-Thomsen A, Patsalis P, Vermeesch J, Cornel MC, Searle B, Palotie A, Capoluongo E, Peterlin B, Estivill X, Robinson PN. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1601-6
- Koji Matsumoto, Meiko Nishimura, Takuma Onoe, Hideki Sakai, Yusaku Urakawa, Takashi Onda, and Nobuo Yaegashi. PARP inhibitors for BRCA wild type ovarian cancer; gene alterations, homologous recombination deficiency and combination therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2019; 49:703–707

COPIA
NON

APPENDICE 1 (4)

PERCORSO DI SCREENING ONCO-GENETICO DELLE PAZIENTI AFFETTE DA CANCRO OVARICO



5. VALUTAZIONE GENETICA

Analisi dei geni BRCA1-2 come test genetico nelle sindromi eredo-familiari.

L'identificazione di varianti patogenetiche nei geni di suscettibilità alla neoplasia, nelle pazienti affette da tumore ovarico rappresenta un passo fondamentale nella diagnosi, fornisce informazioni riguardo la patogenesi del tumore, guida i programmi di trattamento medico chemioterapico, consentendo di identificare potenziali bersagli specifici per i farmaci, e orienta i programmi di trattamento chirurgico sostenendo il complesso processo decisionale sulle strategie di trattamento.

In donne sane, l'identificazione di varianti patogenetiche predisponenti consente l'adozione di programmi personalizzati di sorveglianza, approcci chemiopreventivi e/o chirurgia profilattica che altrimenti non sarebbero giustificati.

In un 10% di neoplasie epiteliali ovariche si riscontrano *pattern* eredo-familiari; la cui identificazione e corretta gestione risulta importante in un percorso di diagnostica e trattamento. Per ulteriori dettagli si rimanda al Decreto Assessoriale della Regione Sicilia n. 32 del 15.01.2019, così come modificato dal D.A. n. 2347 del 20-12-2019 (PDTA "Sindrome eredo-familiare dei tumori della mammella e/o dell'ovaio").

Le più importanti sindromi genetiche correlate all'insorgenza di tumori ovarici sono:

- la sindrome familiare del carcinoma mammario-ovarico legata a una variante ereditaria dei geni BRCA1 (rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio o della mammella del 80-84%) e BRCA2 (rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio o della mammella del 11-40%);
- la sindrome specifica del carcinoma ovarico (fenotipo ovarico con le stesse varianti);
- la sindrome di Lynch autosomica dominante ereditaria dovuta a varianti patogenetiche eterozigoti dei geni del "mismatchrepair", può includere i carcinomi del colon-retto, della mammella, dell'endometrio e ovaio, del primo tratto gastroenterico, delle vie urinarie e dell'encefalo, ed è generalmente associata a una storia familiare di neoplasie a comparsa precoce;
- la sindrome di Cowden legata ad una variante patogenetica del gene PTEN con associazione tra tumori ovarici e cerebrali;
- la sindrome di Gorlin legata ad una variante patogenetica dei geni PTCH1 PTCH2 o SUFU, caratterizzata da epitelomi basocellulari, cisti odontogene, associata a tumori ovarici;
- la sindrome di Li Fraumeni rara dovuta a variante patogenetica eterozigote del gene TP53, associata a tumori multipli.

I medici specialisti di branca (ginecologi, oncologi) tramite una procedura di pre-screening valuteranno la necessità di avvio alla consulenza genetica diagnostica (cod. 89.01) durante la quale il genetista raccoglie le informazioni anamnestiche personali e familiari della paziente, non solo oncologiche, identificando e proponendo il test genetico appropriato, ed identifica la persona nella quale è indicata l'esecuzione del test

(probando). Informa la paziente sulle caratteristiche della patologia, le basi genetiche, il rischio di ricorrenza nella famiglia, le caratteristiche del test genetico, i vantaggi, l'attendibilità, la specificità e i limiti del test, acquisisce e/o integra le informazioni cliniche costruendo l'albero genealogico per tre generazioni, ed infine acquisisce il consenso informato all'esecuzione del test, la scelta della paziente in merito ad essere o non essere personalmente informata sul risultato del test, ed in questo caso indica la persona a cui va consegnato il risultato del test genetico, la scelta se materiale biologico residuo, dopo l'esecuzione del test, debba o no essere conservato presso il laboratorio. La scelta se consentire l'uso a scopo di ricerca del materiale biologico residuo, la scelta se essere informata riguardo eventuali risultati della ricerca. Il test genetico può essere richiesto dallo specialista di branca (oncologo, ginecologo con competenze oncologiche), che avrà effettuale la consulenza diagnostica oncologica.

Nel dettaglio i criteri di eleggibilità per il test genetico BRCA1 e 2 (D.A. n. 32 del 15/01/2019 e successiva revisione DA n. 2347/2019) sono:

- il carcinoma sieroso di alto grado (non mucinoso e non borderline) dell'ovaio, delle tube di Falloppio e primitivo del peritoneo anche in assenza di una chiara familiarità, ma sulla base dell'istologia e dell'età di insorgenza;
- casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con cancro della mammella e dell'ovaio concomitante;
- la presenza di una forte aggregazione familiare per carcinoma mammario o ovarico insorto nella stessa linea ereditaria (materna o paterna) e/o con l'interessamento di più generazioni;
- familiari di 1°-2° grado con cancro della mammella insorto prima dei 50 anni e dell'ovaio/tuba/peritoneo insorti a qualsiasi età o familiari di 1°-2° grado con cancro dell'ovaio/tuba peritoneo insorti a qualsiasi età.

Sulla base delle informazioni raccolte in consulenza genetica, il medico genetista può ritenere opportuna l'esecuzione di altri test genetici in alternativa o in aggiunta alla ricerca di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e 2.

Nelle pazienti con tumori ovarici che rispettano i criteri di eleggibilità per il test BRCA1/2, ma risultate negative al test, può essere indicata la ricerca di varianti patogenetiche in altri geni, anche essi responsabili di riparazione di *breaks double-strand* del DNA (DSBs) tramite *homologous recombination* (HR) e *nonhomologous end joining* (NHEJ): ATM, CHEK2, RAD51, BRIP1, e PALB2.

Come sopra indicato, anche altre sindromi genetiche ereditarie non-BRCA sono associate a tumore ovarico:

- La sindrome di Lynch (LS), dovuta a varianti patogenetiche eterozigoti di geni del *mismatch repair*, è nota anche come carcinoma ereditario del colon non-poliposi (HNPCC), rappresenta il 10-15% di tutti i tumori ovarici ereditari. Il rischio cumulativo di carcinoma ovarico nel corso della vita è del 6-10% in presenza di variante patogenetica MSH2 (con età media di insorgenza 45 anni), o MLH1, (con un'età media di insorgenza di 51 anni). I tumori ovarici nell'LS sono per lo più endometrioidi o a cellule chiare, lo stadio al momento della diagnosi è mediamente meno avanzato, i tassi di sopravvivenza specifici per stadio sono alti. Nella sindrome di Lynch sul tessuto neoplastico si osservano varianti patogenetiche somatiche di PIK3CA e attivazione del *pathway* PI3K/AKT, mentre non si osservano varianti patogenetiche somatiche di TP53, KRAS, o BRAF;
- la sindrome di Cowden studio del gene PTEN;
- la sindrome di Gorlin studio del gene PTCH1 PTHC2 SUFU in presenza di carcinomi o fibromi ovarici;
- la sindrome di Li-Fraumeni (LFS) è una sindrome autosomica dominante determinata da varianti patogenetiche germinali eterozigoti del gene TP 53 (17p13). Il 50% dei pazienti sviluppa il primo tumore intorno ai 30 anni e quasi un terzo manifesta tumori multipli nell'arco della vita: cancro mammario, sarcomi, tumori cerebrali, adrenocorticali, leucemie, polmonari, coloretali, pelle, gastrici, ovaio (15%).

Le tipologie di test genetico condotte nell'ambito delle famiglie con sospetta o nota sindrome neoplastica eredo-famigliare sono:

- ricerca mirata di una variante patogenetica (ricerca della variante patogenetica familiare nota);
- l'analisi di sequenza della porzione codificante dei geni (esoni e giunzioni esoni/introni) permette di individuare piccole variazioni della sequenza del DNA (singoli cambiamenti nucleotidici, inserzioni/delezioni di poche paia di basi) e consente di identificare le varianti patogenetiche note del gene esaminato;
- a completamento, deve esser eseguita la ricerca di ampi riarrangiamenti genici (es. delezioni o duplicazioni di uno o più esoni o dell'intero gene). Le metodiche usate per la ricerca di riarrangiamenti genici sbilanciati sono la *Multiplex Ligation Probe dependent Amplification* (MLPA) o la *Multiplex Amplicon Quantification* (MAQ);
- NGS analisi parallela di sequenza di un pannello di geni. Maggiore è il numero di geni inclusi nel pannello, maggiore è la possibilità di identificare varianti patogenetiche, ma aumenta anche

COPIA
NON

l'identificazione di VUS (*Variant of uncertain significance*) difficili da gestire. Non identifica ampi riarrangiamenti genici (delezioni/duplicazioni).

Il test genetico deve essere effettuato in strutture riconosciute dalla regione e dall'Assessorato alla Salute regionale in conformità a quanto indicato dalle Linee guida (GU n. 224 del 23-9-2004) che hanno conseguito certificazione secondo le linee guida vigenti (vedi La Genomica in Sanità Pubblica Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione). Il laboratorio è tenuto a controlli di qualità interni ed esterni (*check*).

Nel dettaglio la Regione Siciliana ha indicato nel Decreto Assessoriale n.2347 del 20-12-2019 e s.m.i. i laboratori autorizzati ad effettuare test genetico nelle sindromi "Sindrome eredo-familiare dei tumori della mammella e/o dell'ovaio".

I test genetici disponibili sono molteplici, con tempi di indagine differenti e con diversi limiti in rapporto alla differente sensibilità e specificità. Tuttavia la tecnica d'elezione resta il sequenziamento automatico diretto, anche massivo, di tutti gli esoni codificanti e delle porzioni introniche confinanti con gli esoni. È inoltre consigliato lo studio dei riarrangiamenti genomici dei geni d'interesse.

Il significato clinico delle eventuali varianti di sequenza individuate va interpretato sulla base dei dati disponibili in letteratura, tramite consultazione di appositi database informatizzati riconosciuti dalla comunità scientifica (ENIGMA: www.enigmaconsortium.com).

Il test BRCA su sangue periferico è in grado di evidenziare le varianti costituzionali/ereditarie, cioè trasmissibili ai figli (50% di probabilità per ogni figlio/a). Il test BRCA eseguito su tessuto tumorale è in grado di evidenziare sia le varianti acquisite per variante patogenetica somatica sia quelle costituzionali; la natura della variante identificata (costituzionale o somatica) deve essere stabilita analizzando un tessuto normale (sangue, altro tessuto).

In base agli studi oggi disponibili, ci si attende che 2/3 delle varianti patogenetiche BRCA identificabili in pazienti affette da carcinoma ovarico siano di tipo costituzionale (presente in ogni cellula dell'organismo) e che 1/3 sia di tipo somatico (confinata al tessuto tumorale). Nella quasi totalità dei casi, le varianti di tipo costituzionale dei geni BRCA1 e BRCA2 sono ereditate dalla madre o dal padre (meno dell'1% dei casi sono dovuti a varianti patogenetiche de novo).

L'interpretazione delle varianti di sequenza nei geni BRCA può essere effettuata utilizzando un sistema a 3 (come proposto dal gruppo IARC e ACMG-AMP) o a 5 categorie:

- Schema a 3 categorie:
 - sicuramente o probabilmente patogenetica (o causativa);
 - di incerto significato (*variant of uncertain significance*, VUS);
 - sicuramente o probabilmente benigna (o di scarso o nullo significato clinico).
- Schema IARC/ACMG-AMP a 5 categorie:
 - patogenetica (causativa, classe 5);
 - probabilmente patogenetica (classe 4);
 - di incerto significato clinico (VUS, classe 3);
 - probabilmente benigna (classe 2);
 - benigna (classe 1).

L'esito del test genetico può essere interpretato come:

- **Positivo:** si identifica una variante genetica patogena
 - in un **soggetto affetto da neoplasia**, la variante di sequenza identificata si presume essere responsabile del quadro clinico, e si associa ad un alto rischio di sviluppare un secondo tumore;
 - in un **soggetto non affetto, ma con storia familiare positiva**, la variante di sequenza identificata si associa ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia.

In entrambi i casi dovrà essere adottata una strategia multimodale di sorveglianza intensiva o altre procedure per la riduzione del rischio oncologico.

È possibile estendere il test ai consanguinei maggiorenni di primo grado; individuato il ramo familiare da cui è stato ereditato il gene mutato, si estende ulteriormente l'indagine agli altri membri della famiglia appartenenti a quel ramo.

Il referto del test genetico positivo dovrebbe inoltre mettere a conoscenza l'assistito dell'esistenza di associazioni di pazienti come l'**Associazione Nazionale aBRCA da BRA onlus** (<http://abrcadabra.it/>), **Salute Donna onlus** e **ACTO onlus** che si propongono di sostenere i diritti delle persone portatrici di variante patogenetica BRCA1 e BRCA2.

- **Non informativo:** non si identifica alcuna variante patogenetica in soggetti che presentano la neoplasia, ma non si può escludere la presenza
 - Nel caso di un test genetico non informativo nel contesto di una famiglia ad alto rischio si suggerisce un programma di sorveglianza aumentata;

- Se il risultato del test non è informativo, non è appropriata l'estensione del test genetico ad altri membri della famiglia.
- **Negativo:**
 - Il test genetico, eseguito in una famiglia ad alto rischio è da considerarsi negativo, solamente quando una variante patogenetica precedentemente identificata in un individuo affetto della famiglia, non viene riscontrata nel soggetto in esame.
 - Nel caso di un test genetico negativo, nel contesto di una famiglia ad alto rischio, si suggerisce il programma di sorveglianza indicato per la popolazione generale.
- **Non conclusivo:** viene identificata una variante di sequenza di significato clinico incerto (*Variants of Uncertain Significance* o VUS), escludendo i polimorfismi (comuni varianti di sequenza di significato neutro o benigno).

Nella maggior parte dei casi tale esito è dovuto ad una variante intronica oppure missenso nella regione codificante del gene che comporta una sostituzione amminoacidica, il cui effetto sulla funzione della proteina non è prevedibile. Possono tuttavia essere presenti anche inserzioni/delezioni *in frame* nelle porzioni introniche o nelle regioni 5' UTR o 3' UTR. Le VUS possono essere precedentemente riportate in letteratura o già note ma con significato ancora incerto. Anche in questo caso sulla base della storia personale e familiare viene quantificato il rischio individuale e sono pianificate le strategie di sorveglianza adeguate.

Nel caso delle varianti di significato clinico sconosciuto la classificazione della variante di sequenza prevede anche la verifica del grado di conservazione dell'aminoacido, dell'evoluzione e della frequenza della variazione nella popolazione di controllo.

Queste varianti vengono periodicamente revisionate nel tempo con il Consorzio Enigma (<https://enigmaconsortium.org/>) perché, l'acquisizione di ulteriore esperienza e conoscenza da parte della comunità scientifica può chiarire o modificare giudizi precedentemente formulati.

Per ogni variante identificata, il laboratorio deve allestire una "scheda variante" ad uso interno per tenere traccia degli elementi utilizzati nel processo di interpretazione e rendere possibile il controllo interno prima della refertazione o dopo (es. audit interno periodico).

Generalmente, il miglioramento della classificazione di una variante dipende dalla generazione di nuove evidenze di vario tipo attraverso sforzi di ricerca collaborativa nazionale ed internazionale. Qualora invece esistano ulteriori accertamenti di comprovata utilità per una migliore classificazione della variante, questi devono essere indicati nel referto come test di approfondimento.

Come riportato nella circolare n. 4 (Prot./n: 22357 del 13/03/2019 e s.m.i.) il test genetico deve essere sempre seguito da una consulenza genetica effettuata ai sensi della normativa vigente.

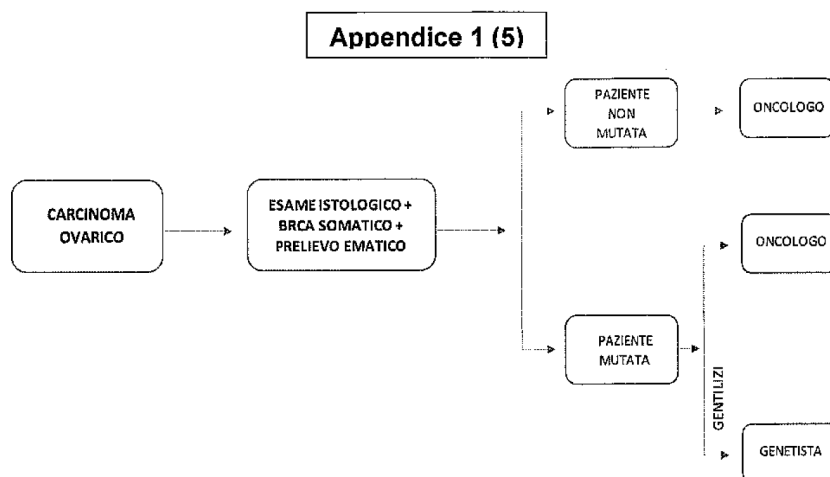
La consulenza post test (cod. 89.7): accompagna la consegna dei risultati, è volta a chiarire le implicazioni cliniche e prognostiche di questi ed avviare un percorso di *follow-up* clinico-assistenziale per le pazienti affette, identifica eventuali familiari a rischio per i quali può essere proposto il test genetico predittivo.

La consulenza genetica diagnostica pre e post test deve sempre prevedere il rilascio di una relazione scritta contenente tutte le informazioni inerenti all'intero processo.

Bibliografia

- Hereditary Ovarian Cancer: Not Only *BRCA 1* and *2* Genes **Toss 2015**
- Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations **Tsaousis 2019**
- Piano per l'innovazione del sistema sanitario basato sulle scienze omiche n. 176 csr del 26. 10. 2017 Presidenza Del Consiglio Dei Ministri
- Conferenza permanente stato regioni n 2045 del 15 luglio 2004
- Strutture di Genetica Medica del SSN Organizzazione, Qualità, Appropriatazza 4/5/2009
- PDTA consulenza genetica GURS 25.09.2015
- Raccomandazioni per l'implementazione del test *BRCA* nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico gruppo di lavoro AIOM-SIAPEC-IAP 3-02-2009
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM -SIGU AIOM- SIGU Tumori Ereditari 16/10/2013
- Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale dei tumori ginecologici Regione Lazio 08.01.2019
- PDTA relativo alla sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio D.A. 32 del 15.01.2019, così come modificato dal D.A. n. 2347 del 20-12-2019

COPIA
NON



6. QUALITA' DEI TRATTAMENTI MEDICI

Terapia Medica nei Tumori *Borderline* (BOT)

I tumori *borderline* rappresentano dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali e, a differenza delle forme invasive, tendono a manifestarsi in uno stadio più precoce ed in età più giovane, con prognosi nettamente migliore.

Allo stato delle conoscenze attuali non ci sono in letteratura chiare evidenze di beneficio di terapie adiuvanti (chemioterapia o radioterapia) per i tumori *borderline*, in termini di riduzione del rischio di recidiva o di aumento di sopravvivenza e l'utilizzo di terapie adiuvanti è associato ad un alto tasso di recidiva (fino al 40%), legata alla scarsa risposta agli agenti citotossici tradizionali dato il basso indice proliferativo di tali lesioni.

L'utilizzo di Tamoxifene, Leuprolide, e Anastrozolo nei BOT sierosi con recettori per estrogeni positivi non è ancora stato adeguatamente indagato.

Terapia Medica nel Carcinoma ovarico di basso grado (LGSOC)

La gestione degli stadi iniziali e stadi avanzati

Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib con malattia ben differenziata (G1) sono generalmente ritenute a basso rischio di recidiva; 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.

La chemioterapia adiuvante è raccomandata per tutte le pazienti con LGSOC non limitata all'ovaio. Per la FIGO IC-IIA LGSOC, si deve prendere in considerazione una monoterapia con carboplatino; un regime di combinazione contenente carboplatino e paclitaxel è raccomandato per i casi più avanzati. La risposta stimata al paclitaxel-carboplatino in LGSOC precedentemente non trattato è inferiore al 25%, tasso decisamente inferiore alle percentuali di risposta alla medesima chemioterapia nei tumori ovarici di alto grado.

Il bevacizumab è comunemente usato come agente anti-angiogenico in combinazione con il carboplatino-paclitaxel in pazienti con cancro ovarico avanzato non trattato in precedenza, secondo i dati di AGO-OVAR 11/ICON 7. In questo studio randomizzato sono state incluse ottanta pazienti con LGSOC avanzato. L'aggiunta di bevacizumab ha portato ad un HR non significativo di 0,78 (95% CI: 0,31 - 1,97; p = 0,07) in questa sottoanalisi. Dobbiamo notare che questo studio è troppo debole per rilevare in questo sottogruppo qualsiasi effetto terapeutico del bevacizumab, farmaco che può essere somministrato in base al beneficio sulla popolazione generale con carcinoma ovarico avanzato o metastatico.

Gershenson et al. hanno recentemente pubblicato uno studio retrospettivo su 203 pazienti con LGSOC che hanno ricevuto una chirurgia citoriduttiva primaria seguita da chemioterapia a base di platino, confrontando 70 pazienti di questa coorte che hanno ricevuto una terapia di mantenimento ormonale dopo la chemioterapia con 133 pazienti che hanno ricevuto un *follow-up di routine*. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) delle pazienti che hanno ricevuto un trattamento ormonale è stata di 64,9 mesi (95% IC: 43,5 - 86,3) contro 26,4 mesi (95% IC: 21,8 - 31,0) nel gruppo di osservazione ($p < 0,001$). Sia i pazienti con e senza malattia persistente alla fine della chemioterapia a base di platino hanno avuto una migliore PFS nel gruppo di terapia di mantenimento ormonale.

Alla recidiva i carcinomi sierosi di basso grado possono ricevere, sebbene con scarsi risultati, trattamenti chemioterapici comuni agli alti gradi (schemi a base di platino o monoterapie in base al *Platinum Free Interval* e alle caratteristiche della paziente e della malattia).

Il Bevacizumab insieme alla chemioterapia trova indicazione nel trattamento della recidiva dei LGSOC, a differenza delle terapie con Parp inibitori nei cui studi clinici registrativi non sono state inserite pazienti con questa istologia.

Un'altra terapia disponibile nella paziente con LGSOC avanzato o metastatico è il trattamento ormonale che può essere preso in considerazione al posto della chemioterapia.

Terapia Medica di 1° linea negli Stadi iniziali I-II

La chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi delle pazienti in stadio FIGO IA e IB con malattia ben differenziata 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 in stadio IC G1 appartengono al rischio intermedio ed al pari dei tumori scarsamente differenziati o degli stadi IC G2/G3-II sono ritenute ad alto rischio e sono associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante. Questa categoria di pazienti è stata valutata nella meta-analisi Cochrane che ha incluso 4 studi randomizzati prospettici dimostrando un vantaggio in termini di *overall survival* (OS, HR 0.71) e *progression free survival* (PFS, HR 0.67) per la chemioterapia adiuvante a base di platino vs la sola osservazione negli stadi iniziali di neoplasia ovarica. Una recente pubblicazione con un *follow-up* (FU) a 10 anni dei due più grandi studi randomizzati inclusi nella meta-analisi (ICON 1- ACTION [190]) conferma il vantaggio della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione particolarmente nelle pazienti ad alto rischio di recidiva (IB/IC G2-3, qualsiasi Grado 3 e i tumori a cellule chiare) che pertanto dovrebbero ricevere la chemioterapia indipendentemente dalla stadiazione chirurgica.

Un cenno a parte meritano i carcinomi ovarici a cellule chiare in cui non si identifica il *grading* ma vengono considerati sempre ad alto rischio di recidiva e da trattare con chemioterapia a base di platino anche negli stadi iniziali. Tuttavia, i carcinomi a cellule chiare dell'ovaio al pari dei carcinomi mucinosi ovarici quando confinati all'interno della capsula ovarica presentano un atteggiamento meno aggressivo rispetto alle altre istologie a differenza di quanto accade nella loro fase di diffusione extraovarica. [Allegato 1 (6)]

Terapia medica negli stadi avanzati III-IV

Oggi lo scenario terapeutico del trattamento del carcinoma ovarico in stadio avanzato è stato profondamente ampliato grazie allo sviluppo di nuovi farmaci che hanno migliorato in maniera significativa la PFS ed OS.

Nella scelta del trattamento diventa fondamentale conoscere lo status mutazionale BRCA1-2 in quanto permette sin dall'inizio una migliore definizione della strategia terapeutica.

Stadi avanzati III, IV

In tali stadi il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con:

- Carboplatino AUC 5/6 +/- Paclitaxel 175 mg/m² q21 per 6 cicli.

Altre opzioni di trattamento sono:

- Dose dense Paclitaxel 80 mg/mq gg 1,8,15 + Carboplatino AUC 5-6 q21 per 6 cicli.
- Paclitaxel settimanale 60 mg/mq e Carboplatino AUC 2 settimanale per 18 somministrazioni.
- Doxorubicina Liposomiale 30 mg /mq e Carboplatino AUC 5 gg per 6 cicli.
- Carboplatino AUC 5-6 q21 gg per 6 cicli.

Se BRCA WT, il trattamento standard nelle pazienti in stadio IIIB-IV è rappresentato da:

Bevacizumab 15 mg/kg + Paclitaxel 175 mg/ mq + Carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli 1q 21gg e poi Bevacizumab in monoterapia q21gg come terapia di mantenimento per un totale di 22 somministrazioni sulla base dei risultati degli studi ICON-7 e GOG 218. In particolare, lo studio ICON-7 ha mostrato come l'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia nelle pazienti ad elevato rischio (presenza di ascite, elevato Ca 125) sia associato ad un vantaggio significativo in termini di PFS ed OS, dato quest'ultimo derivante da una *post hoc analysis* dello studio ICON 7.

COPIA
NON

Se BRCAWT o MUT oggi nelle pazienti in stadio III-IV è possibile effettuare come terapia di mantenimento in *up-front* il Niraparib (Inibitore di Parp) per 36 mesi o fino a progressione di malattia, attraverso un *espandendo accessprogramm* (in attesa di approvazione da parte dell'AIFA) in pazienti in risposta da chemioterapia a base di Platino (entro le 12 settimane dall'ultima somministrazione di platino) alla luce dei recenti risultati dello studio PRIMA.

Questo *trial* ha mostrato come nelle pazienti che ricevevano Niraparib sia stata riportata una più lunga PFS statisticamente significativa rispetto alle pazienti del braccio di controllo (mPFS 21.9 mesi vs 10.4 mesi) indipendentemente dalla presenza e/o assenza di deficit nei meccanismi di ricombinazione omologa (HDR).

Se BRCA MUT, nelle pazienti in stadio III-IV è possibile utilizzare oggi Olaparib (Inibitore di PARP) in monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino (entro le 8 settimane dall'ultima somministrazione di platino), attraverso la CLASSE Cnn (FASCIA C- non negoziati) e sulla base dei risultati dello studio SOLO-2.

Nello Studio Solo-2 Olaparib è stato assunto per 2 anni nelle pazienti in risposta completa dopo 6 cicli di chemioterapia con CARBOPLATINO+PACLITAXEL o fino a progressione nelle pazienti in risposta parziale, cioè con presenza di residuo di malattia dopo la somministrazione della stessa chemioterapia riportando un vantaggio significativo in termini di PFS e di riduzione del rischio di morte pari al 70% rispetto al braccio di controllo. [Allegato 2(6)]

La chemioterapia Neoadiuvante

Trova indicazione nelle pazienti con controindicazioni cliniche alla chirurgia o quando questa valutata da equipe multidisciplinare non è giudicata citoreducibile in prima istanza.

Il trattamento prevede Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/mq + /- Bevacizumab 15 mg/kg q21 per un numero ≤ 4 cicli con successiva rivalutazione clinico-strumentale.

Se si osserva una riduzione del Ca 125 (se inizialmente positivo) e se la rivalutazione strumentale con TAC con mdc o PET-TC a seconda della metodica utilizzata pre-chemioterapia, documentano una risposta parziale/stabilità clinico-radiologica della malattia al trattamento neoadiuvante, la paziente viene avviata a chirurgia d'intervallo.

L'obiettivo della chirurgia è l'asportazione completa della malattia, permettendo di ottenere un residuo tumorale inferiore a 1 cm.

Dopo chirurgia d'intervallo è necessario il completamento della chemioterapia con Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/mq per un totale di 6 cicli completi (inclusendo i 3-4 precedenti effettuati come neoadiuvante) a cui aggiungere terapia a *target* molecolare come il Bevacizumab da somministrare alla dose di 15 mg/kg q 21 per un totale di 22 somministrazioni totali. Altri farmaci a *target* molecolari di mantenimento dopo il completamento della chemioterapia sono rappresentati nella paziente con mutazione BRCA 1-2 dalla terapia con Olaparib ed indipendentemente dallo stato mutazione BRCA dalla terapia con Niraparib.

Per questi trattamenti sono valide le indicazioni fornite per la terapia di prima linea degli stadi avanzati.

Chemioterapia intraperitoneale

Un'altra strategia emersa al fine di migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale che offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici nel peritoneo dove si svolge l'80% della storia naturale della malattia, minimizzando gli effetti di tossicità sistemica.

La meta-analisi di Jaaback K. del 2016 basata su 9 studi randomizzati e 2119 pazienti ha valutato l'impatto della chemioterapia intraperitoneale rispetto alla terapia endovenosa nelle pazienti con tumore ovarico avanzato ottimamente citoredotte durante l'intervento chirurgico in termini di PFS e OS.

La chemioterapia intraperitoneale aumenta in maniera significativa la sopravvivenza globale (HR = 0.81) e la sopravvivenza libera da progressione (HR = 0.78) nelle pazienti con tumore ovarico avanzato ottimamente citoredotte rispetto alla chemioterapia endovenosa. Tuttavia la migliore schedula di somministrazione della chemioterapia intraperitoneale, il giusto *timing* e dose corretta dei farmaci da impiegare non sono stati identificate. Le elevate tossicità della procedura hanno fatto registrare una precoce sospensione del trattamento nel 68% delle pazienti.

Alla luce di queste considerazioni nonostante la terapia intraperitoneale si associ ad un beneficio in termini di PFS e OS nelle pazienti con tumore ovarico avanzato dopo citoreduzione è necessario un attento *counseling* con la paziente a cui si propone il trattamento da effettuare comunque esclusivamente in centri con elevato *expertise*.

Chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC)

I risultati incoraggianti in termini di OS e PFS dello studio di Driel che proponeva dopo chemioterapia neoadiuvante chirurgia e trattamento di HIPEC, sono stati confutati dalla metanalisi di Chiva su 11 studi randomizzati sull'HIPEC nel carcinoma ovarico, applicata dopo chirurgia primaria di debulking e dopo citoriduzione per recidiva.

Dalla metanalisi non si evince nessun miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti sottoposte ad HIPEC con un aumento della morbidità.

Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato la procedura HIPEC dopo chirurgia primaria di debulking non dovrebbe essere raccomandata.

Chemioterapia nella malattia recidivata

Il 70% circa delle pazienti con carcinoma ovarico sviluppano una recidiva di malattia entro i primi 3 anni dalla diagnosi negli stadi avanzati.

La prognosi e la probabilità di risposta alla seconda linea ed alle linee successive dipendono dal tempo libero da progressione dall'ultima dose di chemioterapia. Ciò permette di valutare la risposta ad un *rechallenge* con chemioterapia a base di platino o prendere in considerazione altre opzioni di trattamento.

Per tale motivo le pazienti recidivate vengono suddivise in pazienti in cui effettuare il platino è una buona opzione e pazienti in cui il platino non è una buona opzione di trattamento.

Molti studi che hanno stabilito le modalità di cura suddividono le pazienti in 4 categorie:

- Platino-refrattarie: pazienti che progrediscono durante la terapia a base di platino o entro 4 settimane dall'ultima dose.
- Platino-resistenti: pazienti che progrediscono entro 6 mesi dall'ultima dose di chemioterapia a base di platino.
- Platino parzialmente sensibili: pazienti che progrediscono tra 6 -12 mesi dall'ultima dose di chemioterapia a base di platino.
- Platino sensibili: pazienti che progrediscono oltre i 12 mesi dall'ultima dose di chemioterapia a base di platino.

Trattamento delle pazienti platino-refrattarie: Il trattamento medicodovrebbe essere focalizzato sulla qualità della vita e sul controllo dei sintomi. Si tratta solitamente di una popolazione di pazienti a prognosi sfavorevole con una mediana di OS inferiore ai 12 mesi. Quattro differenti agenti: Paclitaxel settimanale, Topotecan, DoxorubicinaLiposomiale (PDL) e Gemcitabina hanno dimostrato di avere una certa attività in studi di fase 3 con tassi di ORR inferiore al 15% ed una mediana di PFS di 3-4 mesi. Da valutare caso per caso: *best supportive care* o inserimento in studi clinici.

Trattamento delle pazienti platino-resistenti: nessun agente ha dimostrato di essere superiore ad un altro in questa popolazione di pazienti. Pertanto, la selezione della terapia deve basarsi sulla tossicità e sulla situazione clinica. Studi randomizzati di combinazione di agenti chemioterapici non hanno mostrato alcun vantaggio in questa popolazione di pazienti. La monoterapia sequenziale è la scelta terapeutica raccomandata in tale *subset*: Paclitaxel settimanale, DoxorubicinaLiposomialetrisettimanale, Gemcitabina, Topotecan preferibilmente con schedula settimanale.

Trattamento delle pazienti platino parzialmente sensibili e/o platino sensibili: La polichemioterapia a base di platino dove essere il trattamento di scelta, salvo controindicazioni per comorbidità, PS o pregresse tossicità.

Gli studi hanno confrontato la monoterapia a base di platino con la combinazione di platino e paclitaxel, platino e gemcitabina ed infine platino + antracicline. Tutti gli studi hanno riportato un incremento significativo in PFS ma soprattutto un beneficio in OS è stato riportato con la combinazione Carboplatino + Paclitaxel (ICON 4/OVAR 2.2).

Lo studio CALYPSO ha dimostrato che la combinazione Carboplatino + PDL non è inferiore alla combinazione Carboplatino + Paclitaxel in termini di PFS ma è meglio tollerata a causa della bassa incidenza di alopecia, neuropatia periferica ed assenza di reazioni infusionali. La scelta tra le diverse opzioni di doppie a base di platino dovrebbe basarsi principalmente sul profilo di tossicità.

La caratterizzazione biomolecolare (BRCA 1-2 germinale o tissutale) è particolarmente importante anche per la scelta del trattamento della paziente con recidiva platino sensibile.

Indipendentemente dallo stato mutazionale la combinazione Carboplatino – Gemcitabina- Bevacizumab è un'opzione di trattamento alla prima recidiva platino-sensibile in pazienti non pretrattati con Bevacizumab sulla base dei risultati dello studio OCEANS. La combinazione con Bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia con Carboplatino e Gemcitabina determina una maggiore risposta obiettiva della malattia e miglioramento in PFS.

COPIA
NON

Inoltre, oggi, le pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, con conferma di remissione parziale o completa dopo almeno 4 cicli di terapia a base di platino, sono candidate a terapia orale di mantenimento con inibitori di PARP.

Gli inibitori di PARP disponibili ad oggi sono: Olaparib, Niraparib e Rucaparib.

Olaparib trova indicazioni nelle pazienti BRCA mutate (somatico o germinale) in relazione allo studio SOLO 2 ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (5.5 mesi vs 19.1 mesi) per il mantenimento con Olaparib nei pazienti platino sensibili con mutazione germinale del BRCA in risposta al platino (HR: 0.30 $p < 0.0001$).

La terapia con Niraparib è una strategia di mantenimento nelle pazienti platino responsive con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico: lo studio registrativo NOVA ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS per Niraparib sia nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA (5.5 vs 21 mesi; HR: 0.27; $p < 0.0001$) sia nelle pazienti senza mutazione germinale (PFS 3.9 vs 9.3 mesi; HR: 0.45 $p < 0.0001$).

Rucaparib è un PARP inibitore i cui risultati sono stati validati dallo studio di Fase III ARIEL3. Il trial effettuato nelle pazienti recidivate in risposta dopo chemioterapia a base di platino ha mostrato una *progression-free survival* mediana in soggetti con mutazione BRCA di 16,6 mesi se sottoposte a terapia con Rucaparib vs 5,4 mesi nel gruppo placebo (hazard ratio 0,23 [95% CI 0,16–0,34]. Nella popolazione complessiva la PFS è stata di 10,8 mesi vs 5,4 mesi (HR 0,36 [0,30–0,45]; $p < 0,0001$).

Tutti i PARP inibitori hanno presentato importanti benefici come terapia di mantenimento nella popolazione platinosensibile. Diversi i profili di tossicità rappresentati principalmente da nausea ed anemia per Olaparib, piastrinopenia per il Niraparib ed ipertransaminasemia per il Rucaparib.

Nella popolazione recidivata con intervallo libero da platino fra i 6 e i 12 mesi trova indicazione la terapia con PLD e Trabectedina secondo i risultati dello studio OVA 301 in cui è stato riportato un beneficio in *Overall Survival*. [Allegato 3 (6)].

La gestione della paziente con carcinoma ovarico necessita di un elevato *expertise*, di partecipazione attiva al GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare) e di avere a disposizione *trials* clinici dedicati. Pertanto, le Unità Operative di Oncologia che gestiscono le pazienti affette da carcinoma ovarico devono prevedere un'organizzazione di collegamento tra il centro coordinatore e i centri periferici dove eventualmente la paziente potrà essere sottoposta a trattamenti medici con modalità gestionali *Hub* e *Spoke*.

La presenza di data manager per la gestione delle informazioni da inserire per il monitoraggio delle attività e la gestione dei *trials* clinici deve essere considerata nei centri di riferimento.

Bibliografia

- Vasconcelos, I., et al., A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist*, 2015. 20(2): p. 151-8.
- Fischerova D. et al Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *Oncologist*. 2012 Dec; 17(12): 1515–1533.
- Burger CW, Prins HM, Baak JP, et al. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J GynecolCancer*. 2000; 10:181–197
- Abu-Jawdeh GM, Jacobs TW, Niloff J, et al. Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol*. 1996; 60(2):301–307.
- Hua K, Feng W, Cao Q, et al. Estrogen and progesterin regulate metastasis through the PI3K/AKT pathway in human ovarian cancer. *Int J Oncol*. 2008; 33:959–96
- Schmeler K M, Sun C C, Bodurka D C. Neoadjuvant chemotherapy for low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2008; 108:510–514.
- Oza A M, Cook A D, Pfisterer J. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:928–936.
- Gershenson D M, Bodurka D C, Coleman R L. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol*. 2017; 35:1103–1111.
- Gordon A N, Fleagle J T, Guthrie D. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19:3312–3322
- Schmeler K, Tao X, Sun C. Encouraging responses with bevacizumab in recurrent low-grade serous ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 15:e15503.
- Dalton H J, Fleming N D, Sun C C. Activity of bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2017; 145:37–40.
- Gershenson D M, Sun C C, Iyer R B. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2012;
- Trimbos, J.B., et al., International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(2): p. 105-12. 191.

- Lawrie, T.A., et al., Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. CD004706. 192. Cont, N.T., et al., Medical treatment of early stage and rare histological variants of epithelial ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*, 2015. 9: p. 584. 193.
- Oseledchik, A., et al., Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. *Ann Oncol*, 2017. 28(12): p. 2985-2993. 194. Collinson, F., et al., Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25(6): p. 1165-71.
- Ozols, R.F., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3194-200. 201.
- Neijt JP et al Esploratory phase III study of Paclitaxel and Cisplatin versus Paclitaxel and Carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000.(18)p 3084-3092
- McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1996. 334(1): p. 1-6. 202.
- Bookman, M.A., et al., Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*, 2009. 27(9): p. 1419-25. 203.
- Bolis, G., et al., Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*, 2010. 46(16): p. 2905-12. 204.
- Pignata, S., et al., Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(27): p. 3628-35. 205.
- Vasey, P.A., et al., Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(22): p. 1682-91. 206.
- Pignata, S., et al., Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(4): p. 396-405. 207.
- Chan, J.K., et al., Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 374(8): p. 738-48. 208. Katsumata, N., et al., Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009. 374(9698): p. 1331-8. 209.
- Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2484-96. 228.
- Burger, R.A., et al., Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2011. 365(26): p. 2473-83.
- Moore, K., et al., Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(26): p. 2495-2505.
- González-Martín A et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Sep 28.
- Vergote, I., et al., Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(10): p. 943-53. 169.
- Kehoe, S., et al., Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, noninferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9990): p. 249-57.
- Tangjitgamol, S., et al., Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD006014.
- Tewari, D., et al., Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*, 2015. 33(13): p. 1460-6. 210.
- Jaaback, K., N. Johnson, and T.A. Lawrie, Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): p. CD005340. 211.
- Walker, J.L., et al., Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2019. 37(16): p. 1380-1390.
- Wu, Y.S., et al., Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*, 2017. 8(6): p. 10703-10713. 213.
- van Driel, W.J., et al., Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(3): p. 230-240. 214.
- Chiva, L.M. and A. Gonzalez-Martín, A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2015. 136(1): p. 130-5.
- Gordon, A.N., et al., Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3312-22. 235.
- Ferrandina, G., et al., Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(6): p. 890-6

- Monk, B.J., et al., Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer*, 2012. 48(15): p. 2361-8. 239. Monk, B.J., et al., Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3107-14
- Pujade-Lauraine E, Ledermann J A, Selle F. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1274–1284.
- ENGOT-OV16/NOVA Investigators . Mirza M R, Monk B J, Herrstedt J. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:2154–2164.
- Coleman R L, Oza A M, Lorusso D. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:1949–1961.
- Pignata, S., et al., Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35(29): p. 3347-3353. 242.
- Parmar, M.K., et al., Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGOVAR-2.2 trial. *Lancet*, 2003. 361(9375): p. 2099-106. 243.
- Pujade-Lauraine, E., et al., Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*, 2010. 28(20): p. 3323-9. 244.
- Aghajanian, C., et al., OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*, 2012. 30(17): p. 2039-45

7. FOLLOW-UP E RELAZIONE CIRCOLARE MULTIDISCIPLINARE

Il carcinoma ovarico avanzato è una neoplasia complessa, diagnosticata spesso in fase avanzata, che necessita di una gestione multidisciplinare da parte di professionisti con specifiche competenze.

In passato la paziente attraverso un "percorso lineare" veniva operata dal chirurgo ginecologo-oncologo, il patologo stilava il referto istologico e successivamente la paziente veniva inviata all'oncologo per i trattamenti antitumorali, senza particolare interazione fra i vari professionisti, perdendo informazioni utili senza la possibilità di elaborare una strategia terapeutica.

Il modello gestionale del carcinoma ovarico diventa oggi "circolare" con la paziente sempre al centro di ogni decisione medica sia alla prima diagnosi che, soprattutto, in fase di recidiva.

Il ginecologo, il patologo, l'oncologo fanno parte del cerchio che si arricchisce sempre più di altre figure professionali (il chirurgo generale, l'urologo, il chirurgo vascolare, il chirurgo toracico, il radiologo, il medico nucleare, il genetista, lo psico-oncologo, il radioterapista, etc.) a conferma della complessità di gestione della neoplasia ovarica.

Solo centri di riferimento possono offrire un'assistenza così complessa e multidisciplinare integrata ed è ormai documentato come le curve di sopravvivenza delle pazienti migliorino (> 40%) in centri con esperienza specifica per il trattamento del carcinoma ovarico (Mercado et al.).

FOLLOW-UP

Le pazienti trattate per neoplasia ovarica ottengono una risposta completa nella maggior parte dei casi, tuttavia circa il 25% con diagnosi di neoplasia ovarica in fase iniziale e l'80% con una malattia in fase avanzata sono destinate a presentare una recidiva di malattia.

La recidiva della neoplasia si può monitorare con l'identificazione di segni clinici (perdita di peso, l'astenia, il dolore in regione pelvica), e con esami biochimici (CA125) e strumentali (PET-TC; TC; RMN; ecografia).

Il 26-50% delle recidive avvengono in regione pelvica.

La visita di *follow-up* inoltre costituisce un momento utile ai fini della identificazione delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, della educazione delle pazienti all'adozione di stili di vita corretti nonché all'adesione agli *screening* oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon) e all'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'ovaio potrebbe essersi sviluppato (es. mutazioni BRCA).

Il *follow-up* di pazienti trattate per neoplasia ovarica vede la stretta interazione multidisciplinare tra ginecologo oncologo e oncologo medico e, con giusto *timing*, anche con anatomo-patologo secondo la già descritta **relazione circolare**. Il ginecologo oncologo generalmente valuta per primo la paziente poiché, come detto, il 26-50% delle recidive avviene nel contesto della pelvi, pertanto è importante l'esecuzione di un esame clinico approfondito con palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale volto alla ricerca di un'eventuale recidiva.

Non esistono *trials* prospettici randomizzati in letteratura che indichino con precisione il **timing dei controlli** da eseguire e il **setting** di pazienti candidati. Per contro le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che l'80% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma dell'ovaio avvengono nei primi 2 anni successivi al trattamento radicale. Si raccomanda l'esame clinico ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di sorveglianza ed un controllo semestrale fino al 5° anno. Attualmente non esistono studi che confrontino modalità diverse di *follow-up* in relazione alla categoria di rischio, né dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di *follow-up* "intensivo" abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma "minimalista".

L'esecuzione dell'esame clinico, che preveda la palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale insieme ad una accurata anamnesi volta alla identificazione di segni clinici viene indicato ogni tre mesi nei primi due anni, ogni sei mesi dal terzo al quinto anno e ogni anno dopo il quinto anno. Tuttavia i tassi di riscontro diagnostico all'esame obiettivo variano significativamente dal 15 al 78%. Si tratta infatti di una metodica gravata da una scarsa riproducibilità e ovviamente non in grado di individuare ulteriori sedi comuni di recidiva, quali i linfonodi retroperitoneali, parenchimi dell'addome superiore e polmonare.

La determinazione del Ca125 in assenza di segni clinici o strumentali di recidiva può aiutare a selezionare le pazienti da sottoporre ad esami strumentali.

L'uso del marcatore CA 125 è stato estesamente valutato nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Circa l'80% dei tumori epiteliali dell'ovaio presenta elevati livelli del CA 125 al momento della diagnosi. Diversi studi hanno riportato che i livelli del CA 125 correlano con lo stato di malattia nella maggioranza dei casi ed appare spesso elevato dai 2 ai 5 mesi prima della rilevazione clinica di recidiva. Tale marcatore presenta sensibilità e specificità del 62-94% e 91-100% rispettivamente. Tuttavia non è stato dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza nel trattamento immediato della recidiva, pertanto il suo utilizzo potrebbe essere orientato ad identificare le pazienti da indirizzare ad indagini strumentali per una diagnosi più precoce alla comparsa di sintomatologia clinica (presenza di ascite o occlusione intestinale) che in fase avanzata determina un peggioramento del *performance status* che rende più problematico impostare trattamenti efficaci.

La determinazione dell'He4: Sono attualmente disponibili dati iniziali circa il suo possibile ruolo anche nel *follow-up* del carcinoma ovarico. Si tratta però al momento di dati non ancora solidi che possano supportare il suo uso durante il *follow-up* nella pratica clinica.

Per quanto riguarda l'impiego degli esami strumentali nella diagnosi precoce di recidiva di neoplasia, l'esecuzione della **ecografia pelvica** è indicata nelle pazienti in età fertile sottoposte ad intervento chirurgico conservativo.

L'impiego di tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica nucleare (RMN) è generalmente riservato a chiarire un fondato sospetto clinico di recidiva della neoplasia.

La TC rappresenta l'esame di riferimento con una sensibilità che varia fra il 58% e l'84% ed una specificità fra il 60% e il 100%. È però limitata l'identificazione di lesioni inferiori a 5 mm peritoneali, mesenteriche o della parete intestinale. L'uso della TC ogni 6 mesi per 2 anni, seguita da esami annuali, è stata associata ad un incremento del tasso di chirurgia citoriduttiva secondaria ed a un miglioramento della sopravvivenza globale nelle pazienti la cui recidiva veniva diagnosticata in una fase asintomatica. Tale beneficio in sopravvivenza non è stato confermato da ulteriori studi condotti però prevalentemente in pazienti platinio resistenti dove le terapie hanno tassi di risposta molto bassi e non duraturi nel tempo.

La tomografia ad emissione di positroni con TC (PET-TC) è indicata soprattutto nel caso di una valutazione della paziente per chirurgia della recidiva ma anche per quantificare la risposta ad un trattamento medico o radioterapico o dimostrare una progressione di malattia. La PET-TC è considerata appropriata 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'esame si è dimostrato più sensibile rispetto alla TC nell'identificazione di recidiva di malattia e trova la sua principale indicazione in pazienti con risalita del CA 125 e TC negativa. L'accuratezza della PET risente dell'istologia: i dati riportati si riferiscono nella maggior parte dei casi a pazienti con tumori ad alto grado. Alcune forme, soprattutto l'istotipo mucinoso e a cellule chiare, sono gravate da falsi negativi.

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

Durante il *follow-up* inoltre particolare attenzione deve essere posta alla comparsa di sintomi legati alla menopausa indotta dal trattamento. Sebbene molte pazienti siano già in menopausa al momento della diagnosi, per le donne la cui funzione ovarica era ancora presente, l'improvvisa deprivazione estrogenica è spesso associata ad un peggioramento della qualità di vita. I sintomi vasomotori sono i più frequenti e spesso associati a disturbi del sonno, depressione, disfunzioni sessuali e artralgie. Inoltre questi sintomi sono più severi e prolungati rispetto alle donne entrate in menopausa spontaneamente. 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 sul metabolismo osseo.

La **durata ottimale del periodo di follow-up** specialistico non è definita da studi clinici randomizzati. I dati retrospettivi in nostro possesso, provenienti da una recente ampia analisi condotta sui dati del database del SEER, documentano il rischio di ricaduta di malattia e/o morte anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un *follow-up* prolungato oltre il quinto anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono decentrati sul territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico.

L'aumento dell'attesa di vita ha portato ad un aumento di **pazienti con disabilità e malattie croniche**. Pur non essendo presenti in letteratura dati che possano indirizzare verso un *follow-up* specifico per pazienti anziani e/o *frail*, con comorbidità, si ritiene utile per queste pazienti suggerire un *follow-up* basato su anamnesi ed esame clinico. Si raccomanda di riservare eventuali diagnostiche strumentali solo in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva.

LINEE GUIDA AIOM 2019

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	D	Positiva forte
Visita ginecologica	Ogni 6 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	D	Positiva debole
Determinazione del CA125	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. L'incremento del solo CA125 (recidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento in assenza di evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia.	A	Positiva debole
Ulteriori procedure biochimiche e/o strumentali	In assenza di indicazioni cliniche, l'effettuazione di ulteriori indagini sierologiche e/o strumentali non andrebbe eseguita (esempi di indagini: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione di altri marcatori quali CEA, CA 19.9, CA 15.3, AFP, ecc.; scintigrafia ossea; radiografia del torace, TAC total body, PET)	B	Negativa debole

Bibliografia

- Invin D et al. Multidisciplinary team treatment. 64. 274-281 Cancer 1989
- Pillay B et al. Impact of multidisciplinary team meeting to patients assessment, management and outcomes in oncology setting: a systematic review of the literature. Cancer 2015
- Heudel PE, et al. Multidisciplinary management of advanced ovarian cancer for an optimal therapeutic strategy. Eur J Gynaecol Oncol 2017; 38: 175.
- Bjorn SF, et al. Classification of ovarian cancer surgery facilitates treatment decisions in a gynecological multidisciplinary team. Int J Gynecol Cancer 2017; 27: 382-389.
- Mercado C, et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: The importance of provider specialty. Gynecol Oncol 2010; 117: 18-22.
- Long B, et al. Impact of race, socioeconomic status, and the health care system on the treatment of advanced-stage ovarian cancer in California. Am J ObstetGynecol 2015; 212: 468.e1-468.e9.
- Vernooij F, et al. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. Gynecol Oncol 2009; 112: 455-461.

8. RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELLA GESTIONE DELLE RECIDIVE

Nella patologia oncologica ovarica, in passato, la radioterapia ha avuto finalità palliative ed è stata utilizzata soprattutto a scopo antalgico ed emostatico.

Infatti, le precedenti esperienze di pan-irradiazione dell'addome sono state abbandonate per la scarsa efficacia e per l'elevata tossicità.

L'innovazione tecnologica che ha interessato la radioterapia oncologica negli ultimi anni ed i progressi nel campo della diagnostica per immagini hanno consentito lo sviluppo di tecniche radioterapiche avanzate come la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) che è in grado, mediante fasci di radiazione ad intensità modulata, di generare una dose strettamente conformata a volumi tumorali, anche molto complessi, salvaguardando in maniera ottimale i tessuti sani adiacenti riducendo, quindi, l'incidenza e l'entità degli effetti collaterali ed erogando al volume bersaglio una dose più elevata, rispetto alle tecniche conformazionali 3D, con un importante miglioramento dei risultati clinici in termini di controllo locale.

In particolare, con l'utilizzo di una tecnica radioterapica avanzata quale la radioterapia stereotassica (SBRT), è possibile un trattamento ablativo locale con minima incidenza di tossicità locale, che permette di trattare la patologia ovarica metastatica, ed in particolare quella oligometastatica, con finalità diversa da quella puramente sintomatica e senza impatto negativo sulla qualità di vita della paziente.

Con la radioterapia stereotassica (SBRT) vengono somministrate dosi di radiazioni più elevate rispetto ad un trattamento convenzionale (>5 Gy per frazione), su volumi tumorali di piccole dimensioni, in poche frazioni (fino a 5), con una rapida caduta di dose intorno al *target* e con conseguente massimo risparmio dei tessuti sani circostanti. Dal punto di vista radiobiologico, la somministrazione di alte dosi di radiazioni in singola seduta, determina la morte della cellula neoplastica in maniera diretta per danno sul DNA o inducendo un deterioramento del microambiente tumorale con la conseguente morte cellulare indiretta per ipossia.

Ormai la radioterapia stereotassica può essere considerata una tecnica consolidata anche nella malattia ovarica oligometastatica perché non invasiva, a basso impatto in termini di tossicità locale ed ematologica e, dato il buon controllo locale delle lesioni metastatiche viscerali e linfonodali, può rappresentare un valido strumento per procrastinare l'inizio della chemioterapia in pazienti selezionate.

Il trattamento stereotassico può essere erogato con l'utilizzo di acceleratori lineari (LINAC) tradizionali, capaci di erogare trattamenti evoluti e dotati di adeguato sistema che permette una radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) o con apparecchiature specificatamente dedicati (p.e. CyberKnife).

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) rappresenta oggi il requisito fondamentale per la verifica di un trattamento stereotassico. Le moderne soluzioni di IGRT consentendo la visualizzazione del *target* subito prima della seduta (o anche durante), con il paziente già immobilizzato sul lettino in posizione di trattamento, permettono la correzione online degli errori di *set-up* e dell'eventuale movimento d'organo. Il sistema di IGRT utilizzato nei LINAC è la *Cone-BeamComputedTomography* (CB-CT), che consente di ottenere una TC volumetrica prima della seduta di trattamento, utilizzando un tubo a raggi X ed un pannello esterno, montato sulla struttura del LINAC, per acquisizione delle immagini.

Sulla base del numero di frazioni erogate si definisce radiochirurgia stereotassica (SRS) un trattamento eseguito in singola frazione e radioterapia stereotassica (SRT) un trattamento frazionato in più di una frazione (in genere fino a 5).

Per una ottimale definizione del volume di irradiazione e degli organi a rischio (OARs) si utilizzano gli esami diagnostici (CT, RM, PET-CT) mediante fusione d'immagini con la TC acquisita in fase di simulazione. Questo permette l'identificazione del *target* in maniera più precisa, fornendo le informazioni morfo-funzionali necessarie per un corretto trattamento radiante.

Per le caratteristiche dei trattamenti stereotassici e per la modalità di erogazione della dose è necessaria una estrema accuratezza nell'immobilizzazione del paziente, pertanto, presupposto fondamentale è l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione che consentono un corretto e riproducibile posizionamento del paziente.

9. REQUISITI DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

REQUISITI MINIMI ED OTTIMALI DEI ROCC (*Regional Ovarian Cancer Center*)

Requisiti di numerosità dei casi/anno:

- n° nuovi casi/anno di cancro ovarico per centro:
 - 30 (minimo),
 - 50 (intermedio: soglia di accesso a possibilità di fornire *training* e insegnamento),
 - ≥ 100 (ottimale).

In considerazione comunque della numerosità minima di nuovi casi trattati/anno che la ESGO individua nel numero di 20, si considera la fascia tra 20 e 30 nuovi casi/anno come numerosità sufficiente perché il centro

possa essere inserito nella prima stesura della rete oncologica regionale per il trattamento del cancro ovarico, per i primi 2 anni; all'aggiornamento successivo previsto a 2 anni dalla entrata in vigore di tali PDTA, il numero minimo di casi nuovi/anno è fissato a 30 e pertanto l'idoneità dei centri che non avranno raggiunto nell'ultimo anno tale obiettivo, non verrà confermata.

Requisiti per la chirurgia (per % di casi):

- **n° nuovi casi di cancro ovarico per operatore:** il 95% dei casi deve essere trattato o supervisionato da un operatore che esegue almeno 20 procedure/anno.
- **Disponibilità di cure pre, intra e post-operatorie** (terapia intensiva): 90% dei casi.
- **Percentuale di *debulking* ottimale** (residuo tumorale assente):
 - 50% dei casi (minimo),
 - > 65% dei casi (ottimale) (n° debulking ottimali / n° pazienti con cancro ovarico).
- **n° nuovi casi di cancro ovarico avanzato (stage III-IV) per operatore:** il 90% dei casi deve essere trattato da un operatore con *training* specifico e che impiega >50% della sua pratica clinica in ambito ginecologico oncologico.
- **n° report operatori completi** con dettaglio della diffusione di malattia per area addomino-pelvica e sedi del residuo di malattia con dettaglio dimensionale. > 90% dei casi
- **registrazione complicanze intra e post-operatorie** in paziente sottoposta a PDS: 100% dei casi.

Requisiti organizzativi (per % di casi):

- **discussione multidisciplinare** e disponibilità multi-team chirurgico: > 95% dei casi
- **diagnostica preoperatoria** con *work up* definito: > 95% dei casi
- **disponibilità di servizio di anatomia patologica** anche intraoperatoria che rispecchi criteri di qualità internazionali e refertazione adeguata: > 90% dei casi
- **disponibilità di servizio di biologia molecolare:** > 90% dei casi
- **partecipazione a studi clinici** relativi alla patologia oncologica ginecologica.
- inserimento in **DRG** regionali identificati per corretta valutazione epidemiologica: 100% dei casi
- inserimento dati pazienti in **CRF (case report form)** elettronica di database dedicato, interfacciato con l'assessorato regionale per valutazione coerenza dati clinico-chirurgici e schede SDO, anche per successive valutazioni epidemiologiche e di aderenza ai requisiti essenziali per la conferma della idoneità del centro ROCC alle successive revisioni del PDTA: 100% dei casi.

Quest'ultimo requisito organizzativo è di fondamentale importanza e si unisce alla obbligatoria registrazione e compilazione della SDO, essendo il mezzo attraverso il quale l'assessorato regionale condivide e verifica la coerenza dei casi di cancro ovarico gestiti dai centri ROCC e la coerenza sia dei DRG che dei requisiti essenziali per la successiva conferma di idoneità del ROCC alla successiva revisione del PDTA. Tale database peraltro, organizzato ed individuato dal gruppo PDTA e dall'assessorato regionale, consentirà la elaborazione dei dati per studi clinici scientifici anche epidemiologici e per collaborazioni culturali e scientifiche con gli altri centri regionali individuati dai corrispettivi PDTA.

Unità operative o servizi ed organizzazioni afferenti al gruppo multidisciplinare con individuazione di referente per il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM):

- U.O. di Ostetricia e Ginecologia (ginecologica oncologica e chirurgia mininvasiva).
- UU.OO. di Chirurgia Generale, Chirurgia Vascolare e Urologia.
- U.O. di Oncologia Medica (protocolli di chemioterapia sperimentale e collaborazioni con altri centri di ricerca per le nuove terapie).
- U.O. di Radiologia e/o Diagnostica per Immagini.
- U.O. di Radioterapia.
- U.O. di Anatomia Patologica e Biologia Molecolare.
- U.O. di Medicina Nucleare/PET.
- U.O. di Patologia Clinica e Biologia Molecolare.
- Servizio di psico-oncologia.
- Servizio di terapie nutrizionali.
- Servizio di terapie di supporto.
- Servizio di fisioterapia e riabilitazione.
- Ambulatorio consulenze ginecologia oncologica.
- Servizio di consulenza genetica.
- Ambulatorio di *follow-up* oncologico.

10.ASSISTENZA TERZIARIA E RIABILITAZIONE: TERRITORIO.

COLLABORAZIONE ALTRE RETI REGIONALI: MEDICI CURANTI, ASSOCIAZIONI VOLONTARIATO, ASSOCIAZIONI PAZIENTI.

Un elemento molto importante nella organizzazione dei PDTA che per definizione non possono prescindere da una organizzazione globale dei bisogni e necessità terapeutiche ed assistenziali dell'individuo affetto dalla patologia in esame, è costituito dalla previsione ed organizzazione di una rete di riferimento per le cure palliative e/o per l'assistenza presso il domicilio della paziente con assistenza esterna o in strutture adeguate (hospice e RSA). Le ASP gestiscono il paziente in stato terminale della malattia facendosi carico della gestione domiciliare del paziente dietro richiesta del medico curante dietro presentazione di apposita richiesta se il paziente effettua terapie oncologiche ambulatoriali.

La paziente che si trova in degenza ospedaliera e deve essere avviata ad un programma di terapie palliative domiciliari riceve attivazione dell'assistenza domiciliare direttamente dalla struttura ospedaliera o da parte del medico curante. Data l'alta percentuale di mortalità per tale patologia, il PDTA del cancro ovarico impone la necessità di descrivere anche un riferimento preciso per la gestione delle pazienti non più suscettibili di trattamenti medici o chirurgici a scopo terapeutico ma solo di terapie mediche e/o chirurgiche di supporto o palliazione. Tale condizione deve trovare un percorso già organizzato, chiaro, di cure palliative ed assistenza terziaria **nella rete oncologica regionale**, ovviamente **non dedicato al tipo specifico di neoplasia** ma con confluenza di tutte le condizioni di palliazione indipendentemente dalla malattia primitiva.

Le strutture che presentino adeguate caratteristiche per rispondere a tali esigenze possono essere pubbliche, private o convenzionate e vanno identificate nel territorio in modo da costituire riferimento per le strutture di cura quando non vi siano più spazi terapeutici.

Perché diventi utile e raggiunga i suoi obiettivi, un PDTA deve essere ben formulato, aggiornato negli anni in relazione alle nuove evidenze scientifiche ed alle nuove realtà sociali e sanitarie del luogo ma anche diffuso sia per la parte di prevenzione (primaria e secondaria e terziaria) nonché per i riferimenti di cura della patologia (centri identificati per volume di attività e strutturazione multidisciplinare e quindi accreditati a livello regionale per la diagnostica e trattamento di tale patologia).

La prima rete di riferimento e diffusione fondamentale è costituita dalla **medicina generale**. Non si può infatti prescindere dalla condivisione con tutta la rete regionale dei medici curanti che sapranno così a chi inviare la paziente con sospetto o diagnosi già accertata di cancro ovarico, per un percorso diagnostico e terapeutico adeguato, in tempi adeguati, e che dovranno ricevere e fornire un feedback sulle condizioni ed i percorsi clinico-terapeutici delle singole pazienti. Tale relazione deve essere prevista nel PDTA nei vari momenti di presa in carico della paziente.

Oltre una fondamentale collaborazione con i medici di medicina generale, vanno certamente incentivati i rapporti informativi e di riferimento con le **associazioni di volontariato**, iscritte al registro del terzo settore (esempio per tutte la LILT – lega italiana per la lotta contro i tumori- ente pubblico diffuso in tutto il territorio nazionale e coordinata tramite la sede centrale con il ministero della salute) che per statuto orientano l'attività del volontariato verso tali finalità e costituiscono patrimonio fondamentale nella realizzazione e sviluppo di informazione, cultura sanitaria di prevenzione primaria e secondaria e di affiancamento nelle cure domiciliari o in strutture di assistenza ai malati terminali (hospice, RSA, ecc.).

A queste reti sanitarie ormai consolidate, e da inserire in un PDTA efficace ed armonizzato con le realtà locali, devono essere affiancate anche le **associazioni di pazienti** in particolare le associazioni specifiche del settore in esame, fondamentali nel promuovere una corretta informazione alle donne con tumore ovarico. È molto importante infatti che nella costruzione e nell'applicazione del PDTA sia presa in considerazione la prospettiva del paziente attraverso il confronto con associazioni di pazienti (nello specifico una per tutte l'ACTO - associazione contro il tumore ovarico) con la finalità di diffondere la sensibilizzazione sulla patologia, ancora poco conosciuta (9 donne su 10 non sanno cosa sia il tumore ovarico), favorire l'accesso a servizi complementari alle cure (alimentazione, movimento, estetica oncologica), sollecitare le realtà sociosanitarie disponibili nella propria regione anche consupporto e stimolo per le istituzioni sanitarie regionali nell'accelerare l'approvazione di terapie e farmaci già approvati a livello nazionale e per garantire che i PDTA siano percepiti in modo omogeneo nelle varie regioni, fare informazione rivolta alle pazienti sulla patologia e sulla possibilità di terapia e fare pressione perché i PDTA non restino sulla carta ma si traducano in comportamenti e sistemi organizzati concreti.

Le associazioni pazienti infatti sono organizzazioni nate per rispondere alla richiesta di rappresentanza dei diritti e dei bisogni di pazienti e familiari presso le istituzioni sanitarie, il mondo della ricerca e l'opinione pubblica. La capacità di fare rete, la competenza e la consapevolezza raggiunte dalle associazioni pazienti stanno alla base del loro attuale coinvolgimento nella programmazione regionale dei servizi sanitari, un coinvolgimento divenuto parte della buona pratica clinica. È infatti ampiamente accettato che il corretto

coinvolgimento dei pazienti nell'ambito delle reti clinico-assistenziali migliora la qualità dei servizi sanitari resi ai cittadini. In questo contesto si colloca l'azione di Acto - Alleanza Contro il Tumore Ovarico onlus, la prima rete nazionale di associazioni pazienti che è nata per dare voce ai diritti e ai bisogni delle donne colpite da tumore ovarico e che si muove su 4 fronti:

- **Attività di informazione e sensibilizzazione** sul tumore ovarico perché in assenza di strumenti di screening, la conoscenza della malattia, dei sintomi, dei fattori di rischio e di protezione rappresenta oggi l'unica possibilità di prevenzione secondaria.
- **Attività di "cura oltre le cure"**, con l'offerta di servizi e programmi complementari alle terapie dedicati a nutrizione, movimento e cura della persona con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita delle pazienti.
- **Attività di ricerca scientifica** per promuovere l'adozione di nuovi modelli di relazione e comunicazione medico/paziente e di *training* sanitari più adeguati della dimensione femminile.
- **Attività di advocacy** con cui accelerare l'accesso alle terapie innovative, eliminare le disparità di accesso alle cure migliori e ai percorsi di prevenzione primaria, sostenere l'adozione di programmi di supporto psicologico e di accompagnamento.

Nella definizione del PDTA del tumore ovarico, la collaborazione dell'associazione pazienti ACTO con la rete oncologica regionale è essenziale perché le strutture sanitarie regionali possano garantire servizi in linea con i bisogni più sentiti dalle pazienti colpite da tumore ovarico, ovvero:

- Percorsi di cura preordinati, multidisciplinari e multiprofessionali da svolgersi in centri ospedalieri specializzati e selezionati in base a criteri condivisi. Il che significa garantire un approccio diagnostico dedicato, un approccio chirurgico ottimale a garanzia della miglior prognosi possibile, un approccio terapeutico che include il ricorso ai farmaci più innovativi indipendentemente dallo stato mutazionale, un percorso genetico che garantisce alle pazienti con mutazione le cure più efficaci e ai loro familiari opportunità di controllo/prevenzione/rischio riduzione, percorsi di *follow-up* e cure palliative a misura dei bisogni.
- Risposte concrete (consulenza, terapie, servizi) ai bisogni di riproduzione, fertilità, sessualità e crioconservazione.
- Rilevazione costante degli outcome delle pazienti ai fini di un costante miglioramento dei percorsi di cura e delle procedure organizzative.
- Attività sistematica di *training* e relazione con le strutture del territorio e con i medici di medicina generale per promuovere un più tempestivo riconoscimento della malattia.

La collaborazione tra l'associazione pazienti ACTO e le strutture sanitarie è altresì indispensabile ai fini di una applicazione uniforme del PDTA ovaio in tutti i centri della Regione. Poiché il PDTA è la garanzia che può ricevere la stessa proposta terapeutica, in assenza di uniformità nell'applicazione è impossibile garantire alle pazienti le cure migliori, ovvero la possibilità di guarigione o della migliore sopravvivenza

11. PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Per la tutela della fertilità nel paziente oncologico si fa espresso riferimento all'Intesa Stato-Regioni del 21 febbraio 2019 (Rep. Atti n. 27/CSR 21/02/19).

Per approfondimenti:

<http://www.statoregioni.it/media/1413/p-1-csr-atto-rep-n-27-21-feb2019.pdf>

12. TEMPI DI PRESA IN CARICO DELLA PAZIENTE

- Il primo accesso al centro di riferimento regionale per il trattamento del cancro ovarico (ROCC) avverrà tramite prenotazione diretta effettuata dal MMG o altra struttura specialistica del SSN o della sanità privata attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Siciliana o direttamente con **numero telefonico dedicato del ROCC in oggetto**, disponibile in orari lavorativi codificati come dal **Lunedì al Sabato dalle 8:00 alle 14:00**.
- Eventuali **altri referenti** che venissero a contatto con la paziente con sospetto o accertato cancro ovarico, dovranno **referire la paziente al MMG** per la prenotazione successiva al ROCC o, in casi urgenti, **contattare direttamente il ROCC** al numero telefonico preposto, qualificandosi e allegando storia clinica della paziente con le indagini eseguite ed i contatti della paziente e/o parenti.

COPIA
NON

- Accessi urgenti per condizioni generali gravi o non compatibili con una attesa, verranno effettuati mediante diretto invio dal MMG o dalle strutture non specialistiche che vengono a contatto con la paziente, mediante **numero di riferimento relativo al pronto soccorso ginecologico** del ROCC che sarà contattabile **H24 tutti i giorni feriali e festivi**.
- Un **accesso diretto al PS** del ROCC sarà comunque sempre possibile se non programmabile con modalità sopra descritte.
- La **prima visita** da parte del ROCC che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 5 giorni** lavorativi dal contatto con il medico inviante.
- **Entro ulteriori 14 giorni** dalla prima visita dovrà essere completato il **work-up preoperatorio** (clinico e strumentale), qualora non già disponibile al momento della prima visita. Un membro identificato dal ROCC si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e clinici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali.
- Sarà poi cura del membro del ROCC individuato, recuperare i referti e prenotare entro 5 giorni dalla disponibilità dell'ultimo referto delle indagini diagnostiche previste, una nuova visita con il GOM.
- L'**intervento chirurgico** sarà **programmato non oltre i 7 giorni successivi** alla visita del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM) che ne avrà posto l'indicazione sulla base delle condizioni cliniche e delle evidenze strumentali (ad eccezione di motivazioni cliniche particolari che rendano non eseguibile l'intervento entro i tempi proposti).
- Il **referto istologico** sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Gli **esami di biologia molecolare funzionali al trattamento (BRCA1-2)** saranno disponibili **entro 30 giorni**.
- Un membro identificato dal ROCC si occuperà del coordinamento dei dati per l'inquadramento clinico della paziente (raccolta esami radiologici e clinici necessari per il programma di cura successivo e esame istologico), ricorrendo alle risorse interne aziendali.
- Il responsabile o coordinatore del GOM (il ginecologo oncologo di riferimento) provvederà eventualmente ad indirizzare la paziente, dopo colloquio o su eventuale indicazione degli specialisti del GOM, per motivazioni particolari e da valutare per il singolo caso, presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Siciliana.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativo-chirurgica il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno farà riferimento alla Rete Oncologica per una "second opinion".
- I **dati della paziente relativi alla terapia chirurgica eseguita, alla istologia, alla biologia molecolare ed al programma di management successivo** andranno registrati sul database ROCC dedicato e condiviso.
- L'inizio di un'eventuale **chemioterapia** o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 10 giorni** dalla indicazione del GOM.
- I **dati relativi alle terapie adiuvanti eseguite, fino all'inizio del periodo di follow-up**, andranno registrati sul database ROCC dedicato e condiviso.
- Il programma di chemioterapia neoadiuvante, adiuvante, di 1° o 2° linea e successivamente di palliazione o la decisione di inviare la paziente a terapie di supporto una volta giudicata non più trattabile con farmaci in uso né nell'ambito di studi clinici per protocolli sperimentali, deve essere definito dal GOM del ROCC.
- Tale programma di trattamento chemioterapico o di palliazione previsto dal ROCC tuttavia potrà essere eseguito presso unità operative più vicine alla residenza della paziente, se riconosciute di adeguata *expertise* e comunque collegate secondo criteri organizzativi tipo *hub-spoke*, con il ROCC.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana.

COPIA
NON
VALIDA

13. PERCORSO PSICO-ONCOLOGICO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELL'OVAIO

SUPPORTO PSICO-ONCOLOGICO

*"La diagnosi di tumore e le sue conseguenze possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre i sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione di chi ha in cura i pazienti. La malattia infatti può influire su una vasta gamma di aspetti psicologici, emozionali, sociali, culturali e spirituali della salute. Circa il 20% delle persone con tumore risulta affetto da depressione, il 10% da ansia, e fino al 52% sviluppa disagio psicologico. Il carico per il paziente è ulteriormente appesantito da necessità pratiche e da bisogni di tipo informativo. La presenza di tutti questi bisogni psicosociali può limitare notevolmente l'individuo nelle sue attività, costituendo quindi anche un problema di natura sociale ed economico, può ostacolare la capacità di affrontare la malattia, e ridurre la compliance terapeutica. Questi aspetti sono così rilevanti che alcuni autori suggeriscono di considerare il cancro una malattia **bio-psicosociale**."*

Sono 4 i principali fattori che, nelle diverse fasi del percorso di cura, impongono al paziente un considerevole lavoro di adattamento:

- la minaccia esistenziale;
- le conseguenze psico-sociali (es. sospensione o perdita del lavoro, cambiamenti del proprio ruolo familiare, cambiamenti significativi della vita sociale);
- le conseguenze del processo morboso (es. dolore, astenia, fatigue);
- le conseguenze del trattamento (es. nausea, alopecia, stomie, asportazioni chirurgiche, perdita della fertilità).

Fra essi, la minaccia all'esistenza fisica costituisce uno degli elementi più dirompenti nel vissuto psicologico ed è paragonabile ad un vero e proprio "trauma", M.Bury la descrive come una "rottura biografica" (1982). È stato osservato che l'impatto con la diagnosi apre ad una vera e propria crisi esistenziale che si manifesta nei primi 3 mesi dalla diagnosi nel 70% dei pazienti.

Anche nelle Linee Guida ESMO (European Society of Medical Oncology), pubblicate a settembre di quest'anno, viene posta particolare attenzione alla *fatigue cancro-correlata*, cioè la sensazione di estrema stanchezza fisica, emotiva e cognitiva, non proporzionata all'attività svolta, tale da interferire con lo svolgimento della vita quotidiana, riconosciuta come condizione clinica che contribuisce a definire la categoria di rischio in cui collocare il paziente. Una raccomandazione forte che viene fatta nel documento è di non aspettare che il paziente cerchi aiuto, ma che personale specializzato verifichi con regolarità lo stato di fatigue durante e dopo i trattamenti, valutando con attenzione anche il dolore psicologico e la depressione reattiva.

Nel Piano Oncologico Nazionale 2010-2012, infine, si configura come intervento costitutivo del trattamento del paziente oncologico, nelle diverse fasi di malattia, l'attivazione di percorsi psicologici di prevenzione, cura e riabilitazione del disagio emozionale, siano essi di supporto o più specificamente psicoterapeutici, sia per i pazienti che per le famiglie.

L'intervento psicologico deve inserirsi in un modello di integrazione stabile in **equipe multidisciplinare (GOM)**, superando il modello consulenziale come già previsto nelle Linee-Guida delle principali patologie oncologiche. Il protocollo deve prevedere come momento di Screening nell'assistenza ospedaliera la somministrazione del **Termometro del Distress**, quale strumento univoco e validato, e il suo inserimento in **Cartella Clinica**. L'*Intervento* deve prevedere l'adozione di una specifica **cartella psico-oncologica multidimensionale** per la valutazione, il monitoraggio e la presa in carico del paziente e dei suoi bisogni, in ogni fase della malattia e delle cure (diagnosi, terapia attiva, off-therapy, cure palliative, lutto) o in ogni momento rilevato critico dal paziente, dalla famiglia o dall'equipe.

Nel dettaglio, seguendo le Linee Guida previste per la pratica clinica psicologica in oncologia, indicate da Società Nazionali ed Internazionali, lo psico-oncologo deve:

- Identificare attraverso screening psicologico, lungo il percorso di malattia e di cura e nei passaggi significativi, il grado di *distress*, i bisogni psicosociali e i disturbi psichici presenti;
- Promuovere livelli di comunicazione e protocolli di informazione efficaci tra pazienti, familiari ed equipe curante;
- Collaborare all'interno della equipe curante alla programmazione di interventi terapeutici personalizzati, nel rispetto dei bisogni psicosociali del paziente e dei suoi familiari, in linea con le più recenti indicazioni dell'OMS sull' *adherence* e con il modello di *engagement* dei pazienti come nuova forma di presa in carico della persona;
- Supportare i pazienti e le loro famiglie nel processo di adattamento alla patologia ed agli effetti dei trattamenti e nell'adozione di strategie di adattamento efficaci;
- Trattare clinicamente le problematiche psicologiche attraverso terapie individuali, di coppia, familiari e di gruppo;
- Realizzare percorsi formativi specifici per il personale sulla comunicazione e sulla relazione terapeutica efficace in Oncologia, e limitare o prevenire il disagio emotivo dell'operatore nel processo di *care* del paziente, come ampiamente riconosciuto in letteratura e nei **programmi di formazione sanitaria**.

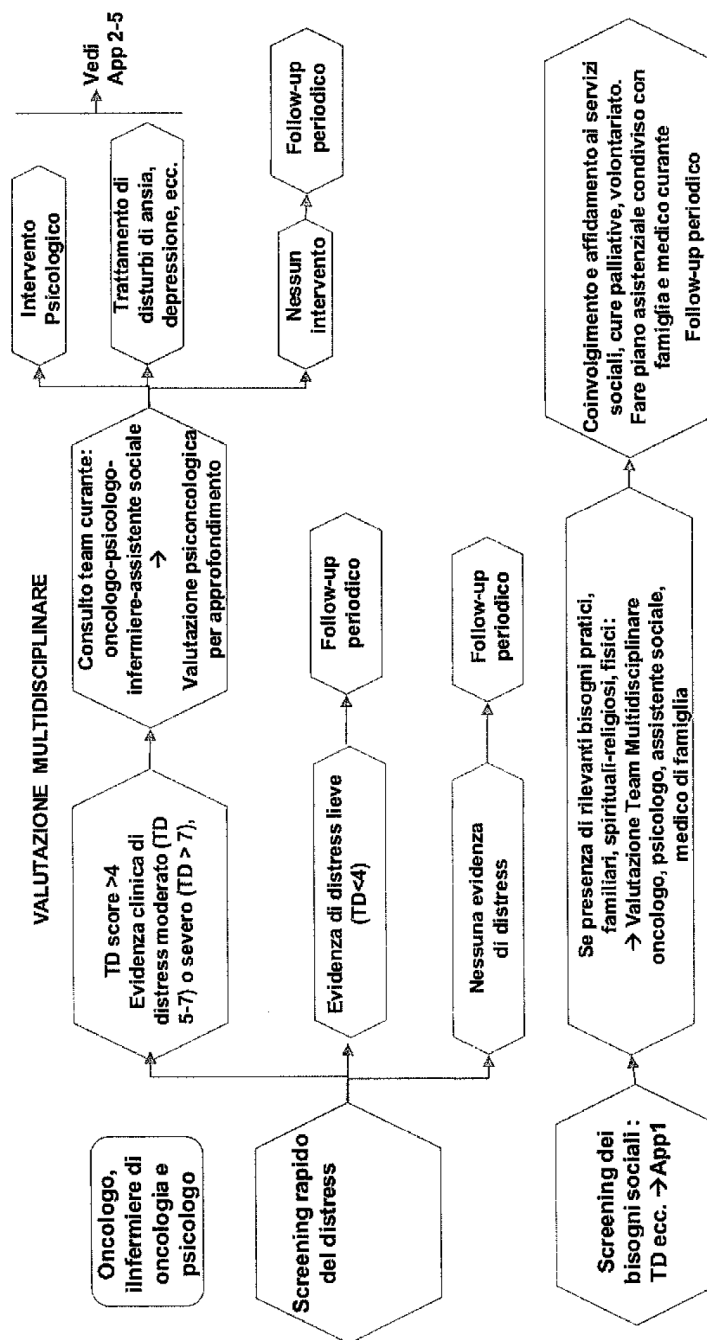
Bibliografia

- Linee guida AIOM. Assistenza psico-sociale dei malati oncologici. Edizione 2019.
- SIPO
- Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment Published in 2020 – Ann Oncol (2020); 31(0): 0-0. Authors: A. Fabi, R. Bhargava, S. Fatigoni, M. Guglielmo, M. Horneber, F. Roila, J. Weis, K. Jordan & C. I. Ripamonti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee
- NCCN Guidelines version 2.2018 Distress Management. 2018
- Grassi, L., Johansen, C., Annunziata, M. A., et al. - Screening for Distress in Cancer Patients – A multi center, nationwide study in Italy - American Cancer Society 2013;119:1714-21.
- Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W.S., et al. - Distress management - J Natl ComprCancNetw. 2010;8:448-485.
- M.Biondi, A. Costantini, Thomas N. Wise - Psiconcologia - Raffaello Cortina Editore 2013
- M.Bury - Chronic illness as biographical disruption - in Sociology of Health & Illness/Volume 4, Issue 2 - July 1982
- Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva , World Health Organization, 2001
- Modello di Engagement: G. Graffigna & S. Barelli - Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità - Pensiero scientifico Editore 2018

COPIA TR
NON VA

APPENDICE 1 (13)
DA LINEE
GUIDA
AIOM
2019

Q3: Rilevare e rispondere al disagio psicologico e ai bisogni sociali (Q4)



Nota: tutte le raccomandazioni sono di livello 1- o 2-, con forza B se non altrimenti indicato

APPENDICE 2 (13)
DA LINEE
GUIDA
AIOM
2019

TERMOMETRO DEL DISTRESS

National Comprehensive Cancer Network, *Practice Guidelines in Oncology*, v.1.2007

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato nell'ultima settimana, oggi compreso.

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

10 = massimo disagio emotivo
(massimo distress)

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

0 = nessun disagio emotivo
(nessun distress)

PROBLEMI PRATICI

- ☐ nella cura dei figli
- ☐ di alloggio
- ☐ economici
- ☐ scolastici/lavorativi
- ☐ di trasporto

PROBLEMI RELAZIONALI

- ☐ nel rapporto con il partner
- ☐ nel rapporto con i figli
- ☐ nel rapporto con altri

PROBLEMI EMOZIONALI

- ☐ depressione
- ☐ paure
- ☐ nervosismo
- ☐ tristezza
- ☐ preoccupazione
- ☐ perdita di interessi nelle usuali attività

ASPETTI SPIRITUALI

- ☐ problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

PROBLEMI FISICI

- ☐ problemi di sonno
- ☐ dolore
- ☐ problemi a lavarsi/vestirsi
- ☐ nausea
- ☐ senso di fatica e stanchezza
- ☐ problemi a muoversi
- ☐ problemi respiratori
- ☐ ulcere alla bocca
- ☐ problemi ad alimentarsi
- ☐ difficoltà a digerire
- ☐ stipsi
- ☐ disturbi della minzione
- ☐ febbre
- ☐ secchezza della cute, prurito
- ☐ naso chiuso, senso di secchezza
- ☐ formicolio alle mani o ai piedi
- ☐ senso di gonfiore
- ☐ problemi sessuali
- ☐ diarrea
- ☐ problemi di memoria o di concentrazione
- ☐ problemi su come ci si vede o come si appare

APPENDICE 3 (13)

Scheda Psico-oncologica Multidimensionale

Unità Operativa	_____	Nominativo	_____
Data di nascita	_____	Luogo di Nascita	_____
Residenza	_____	Stato civile	_____
Professione	_____	Scolarità	_____
Tipo di ricovero	<input type="checkbox"/> Ricoverato dal _____ <input type="checkbox"/> DS/DH dal _____ <input type="checkbox"/> Piastra prericobero il _____		
Diagnosi oncologica	_____	Epoca prima diagnosi	_____

Fase di malattia

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Libero da malattia | <input type="checkbox"/> Recidiva locale | <input checked="" type="checkbox"/> In attesa di esame istologico |
| <input type="checkbox"/> Tumore primario locale | <input type="checkbox"/> Metastatico | <input type="checkbox"/> In stadiazione/ristadiazione |
| <input type="checkbox"/> Localmente avanzato | <input type="checkbox"/> Terminale | |

Fase di trattamento

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> In attesa di diagnosi | <input type="checkbox"/> Terapia attiva | <input type="checkbox"/> Cure palliative |
| <input type="checkbox"/> In attesa di trattamento | <input type="checkbox"/> Off-therapy | <input type="checkbox"/> Follow up |

Trattamenti effettuati

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Chemioterapia | <input type="checkbox"/> Chirurgia (specificare) _____ | <input type="checkbox"/> Ormonoterapia |
| <input type="checkbox"/> Radioterapia | <input type="checkbox"/> Terapia biologica | <input type="checkbox"/> Immunoterapia |
| | | <input type="checkbox"/> Altro _____ |

AREA BIOLOGICA
 Indicatori di Complessità

Presenza/Assenza

Impatto sulla vita
(Score)

A. Invalidante mutamento corporeo o deficit secondari alla malattia oncologica

☐ 0. Nessun impatto

B. Significative tossicità delle terapie oncologiche

☐ 1. Impatto con effetto funzionale lieveC. Effetti collaterali tardivi o a lungo termine
Specificare _____☐ 2. Impatto con effetto funzionale moderato

D. Recidiva di malattia

☐ 3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti

E. Progressione di malattia

*

F. Dolore e sintomi non controllati
Specificare: _____

G. Fatigue

H. Necessità di nutrizione artificiale

I. Scadimento delle condizioni cliniche generali

L. Gravi comorbidità
Specificare: _____

Assessment psicooncologico☒ **Presenza/Assenza indicatore**

AREA PSICOLOGICA Indicatori di Complessità	Presenza/ Assenza	Impatto sulla vita (Score)
A. Disturbo psicopatologico preesistente alla patologia oncologica (diagnosi pregresse, trattamenti farmacologici e/o psicoterapeutici pregressi, persona in carico al CSM, etc...) <i>Specificare:</i>	<input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto
B. Deficit cognitivi	<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve
C. Alterazioni dell'emozionalità e del comportamento durante la malattia (riferiti dal paziente o dai familiari) <i>Specificare:</i>	*	2. Impatto con effetto funzionale moderato
D. Sintomi psicologici reattivi (stati di ansia, depressione, reazioni di adattamento, sintomi post-traumatici, etc...)	<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti
E. Meccanismi di difesa disfunzionali (p.e. negazione eccessiva o protratta) <i>Specificare:</i>		
F. Problemi di coppia/familiari		
G. Disturbi della sessualità		
H. Lutto procreativo conseguente alla patologia		
I. Assunzione di terapia psicofarmacologica (in atto) <i>Specificare:</i>		
L. Anamnesi psicopatologica familiare positiva <i>Specificare:</i>		
M. Esperienze di malattia oncologica intrafamiliare <i>Se si specificare:</i>		
N. Eventi di vita critici/avversi (lutti, traumi, separazioni, malattie, etc...) <i>Specificare:</i>		
O. Richiesta di aiuto del paziente o dei familiari		
AREA ASSISTENZIALE Indicatori di Complessità	Presenza/ Assenza	Criticità (Score)
A. Scarsa adherence terapeutica	<input type="checkbox"/>	0. Nessuna criticità
B. Sostegno familiare non adeguato	<input type="checkbox"/>	1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione
C. Consapevolezza di malattia inadeguata	<input type="checkbox"/>	2. Evidente criticità: bisogno di intervento
D. Informazioni medico-assistenziali non adeguate	<input type="checkbox"/>	3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato
E. Difficoltà di relazione con l'equipe curante		

AREA SOCIO-FAMILIARE Indicatori di Complessità	Presenza/ Assenza	Vulnerabilità (Score)
A. Persona in carico al Servizio Sociale	<input type="checkbox"/>	0. Nessuna vulnerabilità
B. Famiglia multiproblematica	<input type="checkbox"/>	1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione
C. Caregiver assente	<input type="checkbox"/>	2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento
D. Disabili (psichici/fisici) in famiglia Specificare:	<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato
E. Stato di gravidanza/puerperio Specificare:		
F. Presenza di figli o fratelli minori Specificare:		
G. Interruzione del lavoro in relazione alla patologia Specificare (temporanea o permanente):		
H. Situazione economica critica		
I. Situazione abitativa/logistica critica		
L. Cittadino straniero		

Valutazione della Complessità di Area

Area biologica		Area Psicologica		Area Assistenziale		Area Sociale	
Score	0. Nessun impatto	Score	0. Nessun impatto	Score	0. Nessuna criticità	Score	0. Nessuna vulnerabilità
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione	<input type="checkbox"/>	1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione
<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Evidente criticità: bisogno di intervento	<input type="checkbox"/>	2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento
<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanentemente e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato	<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato

Legenda: 0 assenza di disturbo; 1 disturbo situazionale non interferente con la vita quotidiana; 2 disturbo moderato interferente con la quotidianità; 3. Disturbo non controllato

Valutazione della Complessità Psicooncologica Globale

- ☐ **1** Punteggio 1 nelle quattro aree biologica, psicologica, sociale o assistenziale
- ☐ **2** Punteggio ≥ 2 nell'area psicologica o in almeno due delle aree biologica, sociale o assistenziale

Colloquio clinico-psicologico

Qualità della
VitaScore
(Range Score 0-100)Termometro
Distress

Score

EORTC QLQ-
C30

Global Health Status-QoL

Descrizione Clinica

Livello di intervento Psico-oncologico Indicato

Primo livello (assistenza psico-oncologica di base)
Assistenza alla comunicazione e supporto alla relazione medico-paziente
Interventi psico-educazionali (individuali o di gruppo)

Sì ☐ No ☐

Secondo livello

Sostegno psicologico e counseling individuale

Sì ☐ No ☐

Sostegno psicologico e counseling alla coppia

Sì ☐ No ☐

Sostegno psicologico e counseling familiare

Sì ☐ No ☐

Sostegno psicologico di gruppo

Sì ☐ No ☐

Psicoterapia breve focale (individuale, di coppia e di gruppo)

Sì ☐ No ☐

Invio per terapia psico-farmacologica

Sì ☐ No ☐

Attivazione dei Servizi Psichiatrici Territoriali

Sì ☐ No ☐

Attivazione dei Servizi Sociali Territoriali

Sì ☐ No ☐

Altro

Sì ☐ No ☐

specificare _____

Firma

COPIA TRATTA
NON VALIDA

14. VALUTAZIONE E STRATIFICAZIONE EPIDEMIOLOGICA DEI CASI DI TUMORE MALIGNO DELL'OVAIO

Ai fini di una corretta valutazione e stratificazione epidemiologica dei casi di tumore maligno dell'ovaio occorsi nella Regione Siciliana, è importante eseguire una corretta compilazione della SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera).

Da tale compilazione, che consta di "Diagnosi" e "Procedure" ne deriva la Classificazione DRG (*DiagnosisRelatedGroups*) per singola paziente.

I codici di Diagnosi per tumore maligno dell'ovaio sono:

- 183.0 TUMORI MALIGNI DELL'OVAIO
- 236.2 TUMORI DI COMPORTAMENTO INCERTO DELL'OVAIO
- 198.6 TUMORI MALIGNI SECONDARI DELL'OVAIO

Tali codici di Diagnosi si associano alle Procedure eseguite durante il ricovero ospedaliero.

Dalla combinazione di tali campi scaturiscono i seguenti DRG:

DRG	MDC	Tipo	Descrizione	Tariffa Ricoveri Ordinari durata di degenza > 1 giorno e entro soglia - (per episodio di ricovero)	Peso DRG
353	13	C	Eviscerazione pelvica, isterectomia radicale e vulvectomy radicale	6.203	1,7728
357	13	C	Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi	6.791	1,7499
361	13	C	Laparoscopia e occlusione laparotomica delle tube	2.589	0,7171
365	13	C	Altri interventi sull'apparato riproduttivo femminile	2.970	1,2244
366	13	M	Neoplasie maligne apparato riproduttivo femminile con CC	4.158	1.3793
367	13	M	Neoplasie maligne dell'apparato riproduttivo femminile senza CC	2.041	0,6447

Per una corretta classificazione dei casi di tumore maligno dell'ovaio occorre che tutte le SDO risultino codificate esclusivamente con il DRG 357 "Interventi su utero e annessi per neoplasie maligne dell'ovaio o degli annessi".

A tal fine, a titolo esemplificativo, onde evitare dispersione dei dati con conseguenti errati DRG è necessario che:

- la procedura di Isterectomia totale venga codificata con il codice procedura "684.9 ALTRA E NON SPECIFICATA ISTERECTOMIA ADDOMINALE TOTALE";
- la procedura di Linfadenectomia (sampling o linfadenectomia sistematica) venga codificata con il codice di Procedura "40.3 ASPORTAZIONE DI LINFONODI REGIONALI" e non con i codici 405.2 "ASPORTAZIONE RADICALE DI LINFONODI PERIAORTICI" o 405.3 "ASPORTAZIONE RADICALE DI LINFONODI ILIACI" che causano la formulazione del DRG 353 (non pertinente);
- nel caso di esecuzione di un intervento chirurgico in paziente con carcinoma ovarico e con quadro anatomo-chirurgico non citoducibile in prima istanza, che verrà sottoposto (solo scopo diagnostico) a biopsie peritoneali, aggiungere oltre ai codici "542.5 BIOPSIA DEL PERITONEO" e/o "54.4 ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE DI TESSUTO PERITONEALE" anche l'esecuzione di "ALTRA SALPINGECTOMIA PARZIALE 666.9" o "SALPINGECTOMIA TOTALE MONOLATERALE 66.4". Questo consentirà di non generare un DRG 361 o 365, bensì il corretto DRG 357;
- nel caso risulti possibile eseguire l'asportazione dell'ovaio o dell'annesso, codificare le suddette procedure con i seguenti codici: "65.39 ALTRA OVARIETOMIA MONOLATERALE; 65.41 SALPINGO-OVARIETOMIA LAPAROSCOPICA MONOLATERALE; 65.49 ALTRA SALPINGO-OVARIETOMIA LAPAROSCOPICA MONOLATERALE".

15. RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA DA COVID-19

La stesura del presente PDTA sul Carcinoma Ovarico avviene nel contesto della crisi sanitaria da COVID-19. La diffusione della pandemia ha determinato in Italia oltre 75 mila decessi, di cui 2494 nella Regione Sicilia¹.

Recenti evidenze pubblicate in letteratura hanno evidenziato che i pazienti affetti da patologie oncologiche presentano un rischio più elevato di sviluppare l'infezione da COVID-19. Il 41% delle infezioni da COVID-19, per questi pazienti, è contratta in seguito a ricoveri e visite di controllo ospedaliere ricorrenti. I pazienti oncologici a valle dell'intervento chirurgico e del trattamento chemioterapico sono significativamente più a rischio di sviluppare gravi eventi correlati all'infezione da COVID-19².

L'esigenza di contenere i contagi e di minimizzare i rischi di nuove ondate di diffusione del virus ha richiesto a livello ospedaliero l'adozione di specifici protocolli di contenimento del rischio di contagio per gli operatori sanitari ed i pazienti.

Il gruppo di lavoro ha ritenuto pertanto imprescindibile corredare il documento di alcune raccomandazioni specifiche per la gestione del paziente oncologico e applicabili trasversalmente anche in altri percorsi di patologia, di seguito articolate in 4 dimensioni chiave:

- Modalità di accesso del paziente alla struttura sanitaria, a seconda della finalità di accesso e delle prestazioni che il paziente deve svolgere/fruire;
- Definizione delle misure igieniche-sanitarie di prevenzione individuale e degli ambienti ospedalieri che accolgono i pazienti;
- Riorganizzazione dei percorsi per la gestione dei pazienti negativizzati da COVID-19 e non COVID-19 per ridurre al minimo il rischio di trasmissione dell'infezione (e.g. percorsi di gestione delle visite ambulatoriali, dei trattamenti attivi e degli interventi chirurgici)
- Definizione di protocolli di contatto medico-paziente per facilitare l'adozione dei nuovi processi di sicurezza.

La **Tabella 1** riassume le raccomandazioni definite per la gestione dei pazienti in situazioni di emergenza, nelle 4 dimensioni chiave e specificando l'applicabilità specifica di patologia e/o trasversale in altre aree terapeutiche.

Tabella 1. Raccomandazioni per la gestione del paziente oncologico in emergenza da COVID-19. Legenda applicabilità delle raccomandazioni: →●specifiche per patologie oncologiche; ↔ trasversali altri percorsi di patologia

AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
MODALITÀ DI ACCESSO	Prenotazione obbligatoria prestazioni sanitarie	Obbligatoria prenotazione (sia per visite urgenti - codice U dell'impegnativa - che programmate) contattando direttamente il CUP o, dove presente, il numero dedicato dell'ambulatorio	↔
	Screening per COVID-19 pre-accesso ospedaliero	<ul style="list-style-type: none"> • Pronto Soccorso: predisposizione di un ulteriore filtro prima dell'accesso in PS per valutare il profilo clinico del paziente in rapporto al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari) • Reparto/ambulatorio: disposizione in camera isolata pre-accesso di personale incaricato alla valutazione della motivazione di accesso e delle presenza di fattori di rischio correlati al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari) 	↔
	Vietato accesso ospedaliero agli accompagnatori	<ul style="list-style-type: none"> • Divieto di accesso a chi non debba svolgere all'interno della struttura prestazione sanitarie per limitare i rischi di assembramento e di contagio • Accesso consentito ad un unico accompagnatore, per un tempo limitato, solo per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria (dopo autorizzazione specifica) o per utenti fragili e non autosufficienti 	↔
	Percorso ospedaliero differenziato in entrata e uscita per i pazienti	Adozione di percorsi interni separati per i pazienti in ingresso e in uscita dalla struttura ospedaliera.	↔
MISURE IGIENICO-	Distanziamento sociale durante l'attesa e in visita	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio del rispetto da parte dei pazienti delle misure di sicurezza di almeno 1 mt negli spazi comuni (es. sale 	↔

¹Dati COVID-19 Italia- Monitoraggio della situazione al 3 gennaio 2021, Dipartimento della Protezione Civile

²Yu J et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol. Published online March 25, 2020

AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
SANITARIE		d'attesa dei vari servizi/reparti, i corridoi, i servizi igienici, gli spazi esterni di attesa) • Predisposizione delle sedute nelle sale d'attesa adeguatamente distanziate per limitare i rischi di assembramento e di contagio	
	Fornitura sistemi di igienizzazione per il paziente	Fornitura di dispenser di gel alcolico anche per il paziente, segnalati da adeguata cartellonistica, per garantire la frequente igiene delle mani all'interno delle strutture sanitarie	↔
	Adozione DPI pazienti e personale	Fornitura sistematica di DPI per la protezione del paziente (es. mascherine), se non provvisto, e del personale sanitario operante in struttura (es. mascherine, guanti e camice monouso)	↔
RIORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI	Analisi e programmazione attività cumulata	Analisi strutturata delle risorse disponibili e degli appuntamenti cancellati/posticipati, per ripianificare le attività della ripresa in modo da gestire la curva di accumulo, secondo priorità condivise e scelte organizzative sostenibili	↔
	Triage telefonico e/o telematico dei pazienti	Valutazione a distanza dei pazienti come filtro per differenziare le visite specialistiche che devono essere eseguite in ospedale rispetto a quelle convertibili gestibili in altri setting assistenziali	↔
	Opportunità visite virtuali	Avvio di progetti sperimentali di gestione in remoto delle visite ambulatoriali, laddove si presenti l'opportunità di tale iniziativa, al fine di minimizzare il numero degli accessi in struttura, a vantaggio del paziente e del centro	↔
	Maggiore coinvolgimento del territorio per presa in carico paziente	Coinvolgimento, dove possibile, del sistema sanitario territoriale (es. MMG e specialisti sul territorio) per il monitoraggio dei pazienti oncologici, in raccordo con il centro ospedaliero presso cui sono presi in carico	→●
	Sorveglianza domiciliare pazienti con profilo clinico idoneo	• Adozione, dove possibile, dell'assistenza domiciliare per i pazienti che con un profilo clinico idoneo • Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la gestione al domicilio dell'assistenza sanitaria	→●
	Revisione intervalli di trattamento/visita	Distanziamento nel tempo dei cicli di terapia in seguito alla valutazione della clinica del paziente (es. caratteristiche biologiche del tumore e potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19)	→●
	Switch a formulazioni gestibili al domicilio	Adozione in base al giudizio clinico di trattamenti orali, sottocute e/o intramuscolo che consentano una gestione extra-ospedaliera del trattamento	→●
	Delivery domiciliare delle terapie farmacologiche	• Dove possibile, consegna delle terapie farmacologiche, dopo la valutazione specialistica, al domicilio del paziente per evitare l'accesso all'ospedale per il ritiro del farmaco • Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la consegna al domicilio dei farmaci	→●
	Screening per COVID-19 per accessi pre-intervento	Esecuzione dello screening per COVID-19 (es. test sierologici e/o tampone naso-faringeo) nei giorni immediatamente precedenti il ricovero. In caso di positività l'operazione dovrebbe essere differita fino alla negativizzazione virale sul tampone, se tale ritardo non aumenta significativamente il rischio di progressione oncologica	→●
PROTOCOLLI DI CONTATTO	Adozione di soluzioni per la gestione in remoto	Adozione di strumenti di comunicazione alternativi (es. indirizzo mail, numero dedicato) per la gestione di temi clinici non urgenti correlati alla patologia, per evitare un accesso del paziente in struttura	↔

AMBITO	RACCOMANDAZIONE	NOTE ESPLICATIVE	APPLICABILITÀ
	Educazione del paziente per l'accesso ospedaliero	Disposizione di servizi educazionali per paziente e caregiver sulla gestione in sicurezza degli accessi in struttura (es. informative, cartellonistica), per stimolare l'adozione di comportamenti virtuosi da parte del paziente	↔
	Strumenti digitali evoluti per medico e paziente	Adozione di dispositivi digitali dove possibile (es. app, diario paziente digitale, portali per la condivisione di documenti) per la misurazione dei parametri clinici, la raccolta dei referti di laboratorio e di diagnostica strumentale, per ottimizzare il tempo-visita e la permanenza del paziente in struttura	↔

(2021.7.428)102

TRATTA DAL SITO UFFICIALE DEL
VALIDA PER LA COMMERCIALIZZAZIONE

VITTORIO MARINO, direttore responsabile

MELANIA LA COGNATA, condirettore e redattore

SERISTAMPA di Armango Margherita - VIA SAMPOLO, 220 - PALERMO

PREZZO € 19,55

Copia tratta dal sito Ufficiale della G.U.R.S Copia non valida per la
commercializzazione