



PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE				PDTA 17
CARCINOMA OVARICO				Rev. 0 del 05/05/2020 Pagina 1 di 27
ITER EMISSIONE	U. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Ostetricia e Ginecologia	Direttore	Prof. Massimo Piergiuseppe Franchi	
	UOC Ostetricia e Ginecologia	Dirigente Medico	Dott.ssa Anna Festi	
	UOC Ostetricia e Ginecologia – Ref. PMA	Dirigente Medico	Dott.ssa Rossana Di Paola	
	UOC Ostetricia e Ginecologia B	Dirigente Medico	Dott.ssa Silvia Giudici	
	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Dirigente Medico	Dott.ssa Elena Piazzola	
	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Dirigente Medico	Dott.ssa Alice Parisi	
	UOC Oncologia	Dirigente Medico	Dott.ssa Veronica Parolin	
	UOC Radioterapia	Dirigente Medico	Dott. Alessandro Muraglia	
	UOC Medicina Nucleare	Dirigente Medico	Dott.ssa Luisa Locantore	
	UOC Medicina Nucleare	Dirigente Medico	Dott.ssa Elisa Biggi	
	UOC Radiologia BT	Dirigente Medico	Dott.ssa Lucia Pinali	
	UOC Radiologia BT	Dirigente Medico	Dott.ssa Susanna Baltieri	
	UOC Radiologia BT	Dirigente Medico	Dott. Endrit Strazimiri	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Tutor/Consulente	Dott.ssa Paola Bellini	
	GA DAY Service Ostetrico/Ginecologico BT	Infermiera Professionale	Sig.ra Monica Sartori	
	GA DAY Service Ostetrico/Ginecologico BT	Case Manager	Sig.ra Annamaria Orso	
VERIFICA	USD Psicologia Clinica BT	Responsabile	Dott.ssa Luisa Nadalini	
	UOC Anatomia ed Istologia Patologica	Direttore	Prof. Aldo Scarpa	
	UOC Oncologia	Direttore	Prof. Michele Milella	
	UOC Radioterapia	Direttore	Dott. Renzo Mazzarotto	
	UOC Fisica Sanitaria	Direttore	Dott. Carlo Cavedon	
	UOC Medicina Nucleare	Direttore f.f.	Dott. Michele Zuffante	
	UOC Ostetricia e Ginecologia	Direttore	Prof. Massimo Piergiuseppe Franchi	
	UOC Ostetricia e Ginecologia B	Direttore	Dott. Valentino Bergamini	
	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione	Direttore f.f.	Dott. Flavio Guerrazzi	
	UOC Urologia	Direttore	Prof. Alessandro Antonelli	
	UOC Chirurgia Generale ed Esofago Stomaco	Direttore	Prof. Giovanni De Manzoni	
	UOC Chirurgia Generale e dell'Obesità	Direttore	Dott. Michele Genna	
	UOC Chirurgia Toracica	Direttore	Dott. Maurizio Valentino Infante	
UOC Chirurgia Generale e del Pancreas	Direttore	Prof. Claudio Bassi		



VERIFICA	UOC Chirurgia Generale ed Epato-Biliare	Direttore	Prof. Alfredo Guglielmi	
	UOC Chirurgia Plastica e Centro Ustioni	Direttore	Dott. Maurizio Governa	
	UOC Anestesia e Rianimazione B	Direttore	Prof. Enrico Polati	
	UOC Laboratorio Analisi	Direttore	Prof. Giuseppe Lippi	
	UOC Radiologia BT	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	UOC Radiologia BR	Direttore	Prof. Giancarlo Mansueto	
	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002	Direttore f.f.	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
	Risk Management	Risk Manager	Prof. Stefano Tardivo	
	UOC Direzione delle Professioni Sanitarie	Responsabile	Dott.ssa Elisabetta Allegrini	
	Dipartimento Direzione Medica Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Chiara Bovo	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE		PDTA 17 Carcinoma Ovarico		
DATA PRIMA APPLICAZIONE		25/05/2020		
DISTRIBUZIONE		Controllata <input checked="" type="checkbox"/> Non Controllata <input type="checkbox"/>		

0. INDICE

	Pag.
0. Indice	2
1. Oggetto e obiettivi	3
1.1 Premessa	3
1.2 Epidemiologia del carcinoma ovarico in Veneto	3
2. Campo di applicazione	4
2.1 Ambiti di applicazione	4
2.2 Livelli assistenziali interessati	4
2.3 Criteri di inclusione	4
3. Gruppo / Team	5
4. Contenuto	7
MAPPA 1 – Sospetto di neoplasia	7
MAPPA 2 – Sospetto confermato	12
MAPPA 3 – Tumore borderline – Low Malignant Potential (LMP)	16
MAPPA 4 – Carcinoma ovarico istologicamente confermato	17
MAPPA 5 – Ripresa di malattia	22
5. Indicatori	24
6. Analisi del Rischio	24
7. Comunicazione	25
8. Revisione periodica	25
9. Sigle e definizioni	25
10. Documenti di riferimento e Bibliografia	26



1. OGGETTO e OBIETTIVI

1.1 Premessa

La condivisione di Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per le pazienti affette da carcinoma ovarico.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

Il Gruppo di Lavoro regionale ha proposto una bozza di percorso, presentato e condiviso da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini, approvato con Decreto della Regione Veneto n. 137 del 12 dicembre 2018 avente per oggetto "Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le pazienti affette da carcinoma ovarico".

L'adozione di un PDTA, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, per la diagnosi e cura delle paziente affette da tumore dell'ovaio consente di garantire l'equità delle cure nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e contestualmente di salvaguardare i bisogni del singolo, ottenendo la migliore sopravvivenza e qualità di vita della paziente.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore dell'ovaio una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema.

1.2 Epidemiologia del carcinoma ovarico in Veneto

Nel biennio 2008-2009 il tumore dell'ovaio è risultato il 9° tumore più frequente nelle donne di tutte le classi di età, costituendo nel complesso il 3% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 17 casi ogni 100.000 donne all'anno. L'incidenza di questo tumore in Veneto è in linea con quella media nazionale.

Si stima che nel 2015 si siano verificati 445 nuovi casi di tumore dell'ovaio in tutta la Regione.

L'incidenza del tumore dell'ovaio si è mantenuta sostanzialmente stabile nel corso degli anni '90 e 2000. Anche il dato relativo all'anno 2013, che si riferisce alle ASL più recentemente acquisite dal Registro Tumori (ASL 5 Ovest Vicentino e ASL 16 Padova), si mantiene in linea con i valori degli anni precedenti.

L'analisi dell'incidenza nelle diverse classi di età mostra un aumento progressivo dei tassi con l'aumentare dell'età. Il picco di incidenza viene raggiunto nelle donne 75-79enni, con un tasso pari a 52 casi x 100.000.



Considerando tutte le età, la sopravvivenza di tumore dell'ovaio a 5 anni dalla diagnosi è pari al 43%, ma vi è una grande differenza di sopravvivenza tra le diverse classi di età: le donne con meno di 60 anni hanno una sopravvivenza del 61%, mentre le ultrasessantacinquenni hanno una sopravvivenza del 10%.

Confrontando il Veneto con gli altri Registri Tumori italiani, il dato di sopravvivenza si colloca su valori sovrapponibili alla media nazionale.

Come si rileva nella maggior parte dei tumori ad alta letalità, anche per il tumore dell'ovaio l'essere sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi aumenta notevolmente la probabilità di sopravvivere altri 5 anni. Nel caso del tumore dell'ovaio il valore passa da 43% a 59%.

Va sottolineato che confrontando i casi diagnosticati in periodi successivi, il miglioramento della sopravvivenza nell'arco di quasi 20 anni è limitato a 6 punti percentuali: la sopravvivenza è infatti passata dal 37% nei casi diagnosticati nel periodo 1992-1995 al 43% nei casi diagnosticati nel biennio 2008-2009.

Nel 2014 in tutta la Regione si sono verificati 238 decessi per tumore dell'ovaio, che rappresentano nelle donne quasi il 4% di tutti i decessi per cause neoplastiche. Si rileva una lieve diminuzione dei tassi di mortalità per questo tumore negli anni più recenti.

In Italia, al 1.1.2010 si stima che su 1.433.058 donne prevalenti per tutti i tumori, quelle che avevano avuto una diagnosi di tumore dell'ovaio fossero il 3% (42.580). In Veneto al 1.1.2012 si stimano 3.613 donne con pregressa diagnosi di tumore ovarico: il 40% di queste donne può definirsi già guarito, perché il numero di anni che è trascorso dalla diagnosi è superiore al tempo necessario affinché l'eccesso di mortalità legato al tumore, rispetto alle coetanee non affette da tale patologia, diventi clinicamente trascurabile.

2. CAMPO di APPLICAZIONE

2.1 Ambiti di applicazione

Il presente documento si applica nelle Unità Operative dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona coinvolte nella diagnosi e trattamento del carcinoma ovarico.

Le informazioni contenute nel presente PDTA non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del Gruppo di Lavoro Aziendale, che ha partecipato a questa prima edizione, a vario titolo e in modi e tempi differenti, quello di aggiornare, alla luce di nuove evidenze scientifiche e acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento, il contenuto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale. Inoltre sarà opportuno che il Gruppo di Lavoro contestualizzi quanto contenuto nel PDTA nel Sistema Gestione Qualità della propria Unità Operativa di appartenenza attraverso la predisposizione e/o l'aggiornamento sia di documenti a valenza prescrittiva (procedure, istruzioni e moduli di Unità Operativa), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.).

2.2 Livelli assistenziali interessati

Ricovero Ordinario e/o Day Hospital/Surgery, Day Service, Ambulatoriale.

2.3 Criteri di inclusione

Pazienti con età \geq a 18 anni con diagnosi di carcinoma ovarico.



3. GRUPPO / TEAM

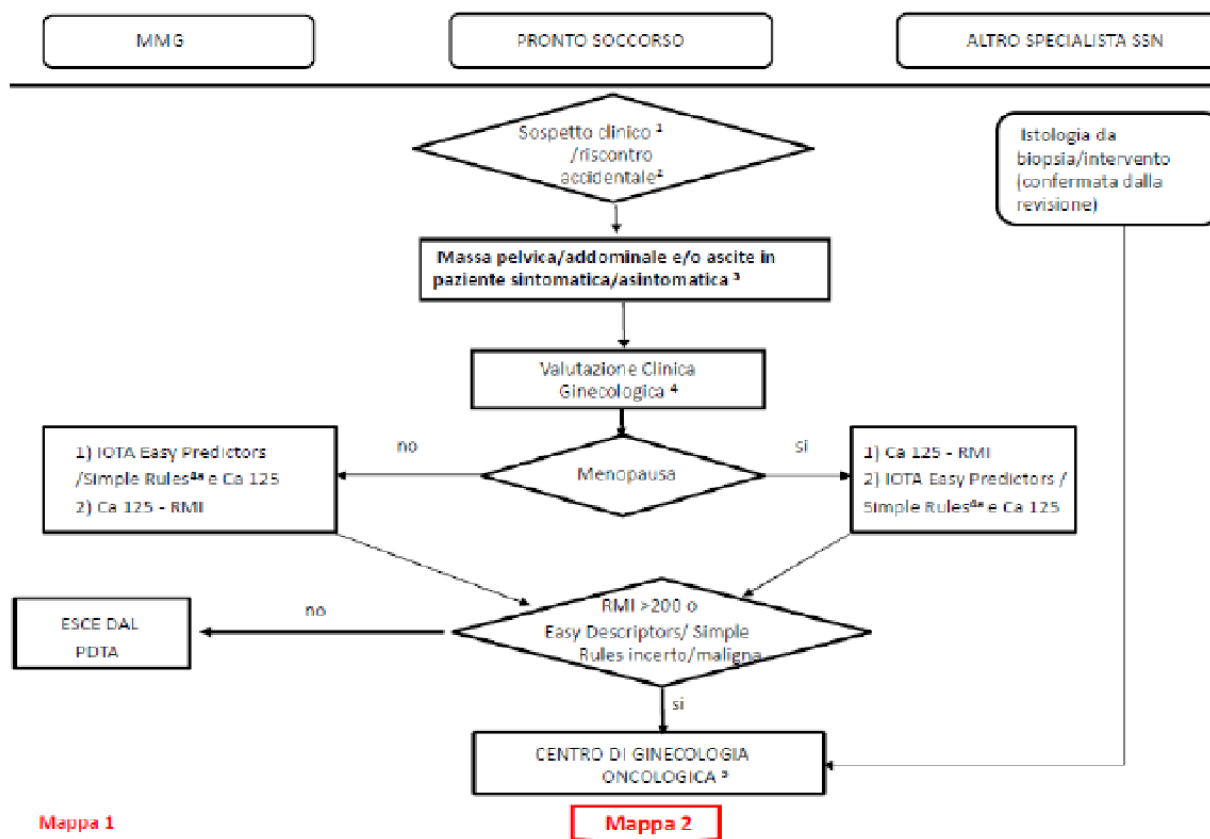
RUOLO nel PDTA	NOME e COGNOME	QUALIFICA	E.O. di APPARTENENZA
Coordinatore GTG	Prof. Massimo Piergiuseppe Franchi	Direttore	UOC Ostetricia e Ginecologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Anna Festi	Dirigente Medico	UOC Ostetricia e Ginecologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Silvia Giudici	Dirigente Medico	UOC Ostetricia e Ginecologia B
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Veronica Parolin	Dirigente Medico	UOC Oncologia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Alessandro Muraglia	Dirigente Medico	UOC Radioterapia
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Elena Piazzola	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Alice Parisi	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Concetta Di Pace	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Susanna Baltieri	Dirigente Medico	UOC Radiologia BT
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Lucia Pinali	Dirigente Medico	UOC Radiologia BT
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott. Endrit Strazimiri	Dirigente Medico	UOC Radiologia BT
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Elisa Biggi	Dirigente Medico	UOC Medicina Nucleare
Componente Gruppo Multidisciplinare	Dott.ssa Luisa Locantore	Dirigente Medico	UOC Medicina Nucleare
Componente Gruppo Multidisciplinare	IP Monica Sartori	Infermiera Professionale	GA DAY Service Ostetrico/Ginecologico BT
Componente Gruppo Multidisciplinare	IP Annamaria Orso	Case Manager	GA DAY Service Ostetrico/Ginecologico BT
Componente Interno	Dott. Valentino Bergamini	Direttore	UOC Ostetricia e Ginecologia B
Componente Interno	Dott.ssa Rossana Di Paola	Dirigente Medico	UOC Ostetricia e Ginecologia Ref. PMA
Componente Interno	Dott.ssa Paola Pomini	Dirigente Medico	UOC Ostetricia e Ginecologia
Componente Interno	Prof. Aldo Scarpa	Direttore	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Interno	Dott.ssa Anna Calìo	Dirigente Medico	UOC Anatomia ed Istologia Patologica
Componente Interno	Prof. Michele Milella	Direttore	UOC Oncologia
Componente Interno	Dott. Renzo Mazzarotto	Direttore	UOC Radioterapia
Componente Interno	Dott. Michele Zuffante	Direttore ff	UOC Medicina Nucleare
Componente Interno	Dott. Flavio Guerrazzi	Direttore ff	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione
Componente Interno	Dott.ssa Chiara Zanfisi	Dirigente Medico	UOC Medicina Fisica e Riabilitazione
Componente Interno	Prof. Alessandro Antonelli	Direttore	UOC Urologia
Componente Interno	Dott. Roberto Baldassarre	Dirigente Medico	UOC Urologia



Componente Interno	Prof. Giovanni De Manzoni	Direttore	UOC Chirurgia Generale ed Esofago Stomaco
Componente Interno	Dott. Simone Giacomuzzi	Dirigente Medico	UOC Chirurgia Generale ed Esofago Stomaco
Componente Interno	Dott. Michele Genna	Direttore	UOC Chirurgia Generale e dell'Obesità
Componente Interno	Dott. Maurizio Valentino Infante	Direttore	UOC Chirurgia Toracica
Componente Interno	Dott. Riccardo Giovannetti	Dirigente Medico	UOC Chirurgia Toracica
Componente Interno	Prof. Claudio Bassi	Direttore	UOC Chirurgia Generale e del Pancreas
Componente Interno	Prof. Roberto Salvia	Dirigente Medico	UOC Chirurgia Generale e del Pancreas
Componente Interno	Prof. Alfredo Guglielmi	Direttore	UOC Chirurgia Generale ed Epato-Biliare
Componente Interno	Dott. Maurizio Governa	Direttore	UOC Chirurgia Plastica e Centro Ustioni
Componente Interno	Dott. Enrico Vigato	Dirigente Medico	UOC Chirurgia Plastica e Centro Ustioni
Componente Interno	Prof. Enrico Polati	Direttore	UOC Anestesia e Rianimazione B
Componente Interno	Prof. Giuseppe Lippi	Direttore	UOC Laboratorio Analisi
Componente Interno	Dott. Claudio Cocco	Dirigente Medico	UOC Laboratorio Analisi
Componente Interno	Dott.ssa Stefania Montemezzi	Direttore	UOC Radiologia BT
Componente Interno	Prof. Giancarlo Mansueto	Direttore	UOC Radiologia BR
Componente Interno	Dott.ssa Sara Mehrabi	Dirigente Medico	UOC Radiologia BR
Componente Interno	Dott.ssa Luisa Nadalini	Responsabile	USD Psicologia Clinica BT
Componente Interno	Prof. Stefano Tardivo	Risk Manager	Risk Management
Componente Interno	Dr. Alessandro Maria Lomeo	Direttore f.f.	UOC Miglioramento Qualità e Adempimenti LR 22/2002

4. CONTENUTO

MAPPA 1 – SOSPETTO DI NEOPLASIA



NOTA 1. SOSPETTO CLINICO DI NEOPLASIA

- A. Storia familiare,
- B. Ricerca dei fattori di rischio,
- C. Esame clinico generale.

Il carcinoma ovarico non ha sintomi specifici e può essere nella maggioranza dei casi solo sospettato.

Segni:

- Massa pelvica palpabile/sospetta (palpazione pelvica/addominale),
- Ascite (Palpazione addominale),
- Distensione addominale,
- Ingravescente/importante dimagrimento*,
- Ingravescente edema arti inferiori.

Sintomi:

- Meteorismo ingravescente*,
- Nausea ingravescente con/senza episodi di vomito*,
- Dolore addominale/pelvico*,
- Difficoltà all'alimentazione e/o precoce senso di sazietà*,
- Ingravescente frequenza o incontinenza urinaria*,
- Ingravescente/importante astenia*,
- Dispnea ingravescente.



Al momento non vi sono evidenze scientifiche che supportano l'utilità scientifica dello screening del carcinoma ovarico può essere indicato nei casi di donne portatrici di mutazioni BRCA (vedi PDTA dei tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio della Rete Oncologica del Veneto).

In assenza di sospetto clinico di neoplasia extraovarica/extragenitale non è raccomandata l'ecografia pelvi addominale

NB: in questa fase i markers non sono raccomandati.

NOTA 2. RISCONTRO ACCIDENTALE

Metodica per immagini eseguita nella diagnostica di altra patologia, ecografia non ginecologica o ecografia office durante visita ginecologica.

NOTA 3. MASSA PELVICA/ADDOMINALE E/O ASCITE IN PAZIENTE SINTOMATICA/ASINTOMATICA

Il carcinoma ovarico in fase iniziale è spesso asintomatico o presenta una sintomatologia aspecifica.

Attualmente non esistono metodiche di screening validate per la diagnosi precoce di malattia.

L'utilizzo di strumenti quali l'ecografia transvaginale o il dosaggio del CA-125 in assenza di una chiara indicazione non si sono mostrati in grado ridurre la mortalità per carcinoma ovarico e viceversa hanno causato una non trascurabile morbidità iatrogena per interventi chirurgici non necessari ed un ingiustificato ricorso a consulenze specialistiche.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) non raccomanda lo screening per il tumore ovarico in donne asintomatiche a basso rischio (sono ad alto rischio le donne con accertata mutazione BRCA1-2); suggerisce piuttosto di prestare attenzione a segni e sintomi di carcinoma ovarico meritevoli di approfondimento.

NOTA 4. VALUTAZIONE CLINICA GINECOLOGICA

La paziente con patologia oncologica ginecologica diagnosticata o sospetta accede di solito alla prima valutazione presso l'ambulatorio di ginecologia oncologica con richiesta da parte di specialista esterno o interno, con programmazione tramite CUP (centro unico prenotazioni) o tramite agenda interna del servizio di oncologia ginecologica attraverso contatto telefonico diretto da parte del medico specialista stesso. La prenotazione è diretta da parte del medico specialista, nel caso di esame istologico per piccola chirurgia con esito positivo per patologia oncologica, effettuato presso la nostra struttura e/o in altro centro specialistico.

La paziente con patologia oncologica viene inserita in un percorso preferenziale allo scopo di velocizzare i tempi di diagnosi e cura, ottimizzare le risorse, garantire un percorso diagnostico terapeutico uniforme personalizzabile in una sede unica rappresentata dal DH di Oncologia Ginecologica - Padiglione 29 Ospedale Donna Bambino piano 3.

Presso il servizio di Day Hospital è possibile non solo gestire gli incontri con la paziente per un eventuale pre operatorio ma anche, ove indicato, eseguire il trattamento chemioterapico ed effettuare controlli e rivalutazioni di follow up (l'ambulatorio di follow-up oncologico prende in carico le pazienti per la durata del follow-up di almeno 10 anni).

In alternativa la paziente può accedere a 1° visita anche c/o ambulatorio di Oncologia il mercoledì mattina c/o l'UOC Oncologia sede Borgo Trento. Il caso viene discusso collegialmente al meeting multidisciplinare del giovedì pomeriggio ed avviato ad un percorso preferenziale che viene garantito dall'attività del Gruppo Multidisciplinare di Oncologia Ginecologica (GOM) costituito da specifiche differenti discipline che si integrano nel percorso di diagnosi e cura.



Ecografia

L'Ecografia è lo strumento più indicato per lo studio e la valutazione di una massa pelvica. L'ecografia transvaginale consente non solo di confermare il sospetto clinico della presenza di una formazione annessiale, ma anche di poter fare una valutazione del rischio che la massa sia benigna o maligna attraverso la valutazione di semplici caratteristiche ecografiche. Il primo passo per una adeguata valutazione della massa annessiale dovrebbe pertanto prevedere un'ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (International Ovarian Tumors Analysis).

Intervento psicologico

L'intervento psicologico, da parte di psicologi-psicoterapeuti con competenze e formazione in ambito oncologico, viene effettuato nelle varie fasi della malattia oncologico-ginecologica, per migliorare il livello di comprensione e di adattamento alla malattia, per reperire risorse per strategie di coping adeguate al percorso di cura.

4a) IOTA EASY PREDICTORS

Di fronte ad una massa annessiale la letteratura propone score ecografici oppure misti per determinarne la benignità/malignità della massa.

I più accurati sono:

- Risk of Malignancy Index (RMI): score misto basato su ecografia, stato menopausale e marcatori sierici.

RMI combina tre caratteristiche: il dosaggio del CA125 sierico (UI / ml) (CA125), lo stato menopausale (M) e un punteggio ecografico (U). RMI è il prodotto del punteggio ecografico, dello stato menopausale e del CA125 (inteso come valore assoluto) ($RMI = U \times M \times CA125$)

Il punteggio ecografico è elaborato con 1 punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche:

- cisti multiloculare,
- aree solide,
- metastasi,
- ascite,
- lesione bilaterale.

U = 0 (per un punteggio ecografico di 0)

U = 1 (per un punteggio ecografico di 1)

U = 3 (per un punteggio ecografico di 2-5).

Lo stato menopausale è elaborato come 1 = pre-menopausa e 3 = post-menopausa.

Il cut off oltre il quale RMI è predittivo di una lesione maligna varia negli studi e nelle diverse linee guida, ma il valore più spesso adottato è 200. La Sensibilità del RMI è del 85%, la Specificità del 97%.

Se $RMI > 200$: la paziente viene inviata a un Centro di Ginecologia Oncologica.

- La three-step strategy dello IOTA group (*Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology; Ameye L1, Timmerman D, Valentin L, et al; Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Nov;40(5):582-91*):

a) EASY PREDICTORS, parametri semplici e immediati per identificare formazioni le cui caratteristiche ecografiche sono tali da consentire una caratterizzazione relativamente semplice della lesione:

Sono 6 parametri, 4 per le masse benigne e 2 per le masse maligne.

Benigne:

- Formazione uniloculare a contenuto “ground glass” in una donna in premenopausa (suggestiva di cisti endometriosa)
- Formazione uniloculare a contenuto misto, con cono d'ombra posteriore, in una donna in premenopausa (suggestiva per cisti dermoide)
- Formazione uniloculare a contenuto anecogeno, con pareti regolari e di diametro massimo <10cm (suggestivo di cisti semplice o cistoadenoma)
- Formazione uniloculare con pareti regolari

Maligne:

- Formazione con ascite e almeno una moderata vascolarizzazione al Color Doppler in una donna in post menopausa
- Età >50aa con Ca125>100 U/ml

b) Le masse annessiali non valutabili con gli “Easy Predictors” vengono analizzate mediante le SIMPLE RULES:

Caratteristiche ecografiche predittive di “malignità”

- M1: Tumore irregolare solido,
- M2: Ascite,
- M3: Presenza di almeno 4 papille,
- M4: Tumore multiloculare solido a margini irregolari con diametro > 100 mm,
- M5: Lesione altamente vascolarizzata (color score 4).

Caratteristiche ecografiche predittive di “benignità”

- B1: Cisti uniloculare,
- B2: Componente solida del diametro minore di mm 7,
- B3: Coni d'ombra,
- B4: Cisti multiloculare a margini regolari con diametro maggiore < 100 mm,
- B5: Lesione scarsamente vascolarizzata (color score 1).

- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di malignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di benignità: la lesione è classificata come maligna (≥ 1 M e nessuna B = maligna).
- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di benignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di malignità: la lesione è classificata come benigna (≥ 1 B e nessuna M = benigna).
- In tutti i casi intermedi la lesione è classificata come incerta (≥ 1 M e ≥ 1 B = incerta; nessuna M e nessuna B = incerta). Applicando le Simple rules si raggiungono una Sensibilità del 92% e una Specificità del 92%.

c) Se i suddetti strumenti diagnostici non fossero applicabili, la paziente deve essere inviata ad un Centro di riferimento in Ginecologia Oncologica per una “second opinion” da parte di un operatore” esperto”.

4b) IOTA ADNEX MODEL è un modello matematico che permette di discriminare in fase preoperatoria i tumori ovarici maligni dalle formazioni ovariche benigne, e nell’ambito delle formazioni maligne stima la percentuale che siano tumori borderline, in stadio iniziale, avanzato e lesioni secondarie metastatiche.



Le variabili sono 9:

- Età della paziente,
- Centro di riferimento Oncologico (si-no),
- Diametro massimo della lesione (mm),
- Diametro massimo della componente solida (mm),
- Più di 10 loculi (si-no),
- Numero di papille (proiezioni papillari),
- Presenza di cono d'ombra,
- Presenza di ascite (liquido fuori dalla pelvi),
- Valore Ca125 U/ml.

La **Risonanza Magnetica (RM)** può essere utilizzata come metodica "problem solving" in caso di masse indeterminate all'indagine ecografica, con una sensibilità dell'81% ed una specificità del 98% nella loro caratterizzazione. La RM può infatti contribuire alla diagnosi sull'origine della massa (uterina o ovarica) e alla differenziazione tra una forma benigna ed una maligna.

La **Tomografia Computerizzata (TC)** in questo ambito non è utile a causa della bassa risoluzione di contrasto.

Attualmente non esiste alcuna indicazione all'utilizzo di FDG PET/TC.

L'**agoaspirato** è da evitare negli stadi iniziali per prevenire la rottura della cisti e la disseminazione di cellule tumorali nella cavità addominale, può trovare indicazione nella diagnosi differenziale di una malattia estesa peritoneale.

Viene proposto/consigliato acquisire certificazione IOTA. (Erogata previa valutazione tecnica durante Congressi/Corsi IOTA).

NOTA 5. CENTRO DI GINECOLOGIA ONCOLOGICA

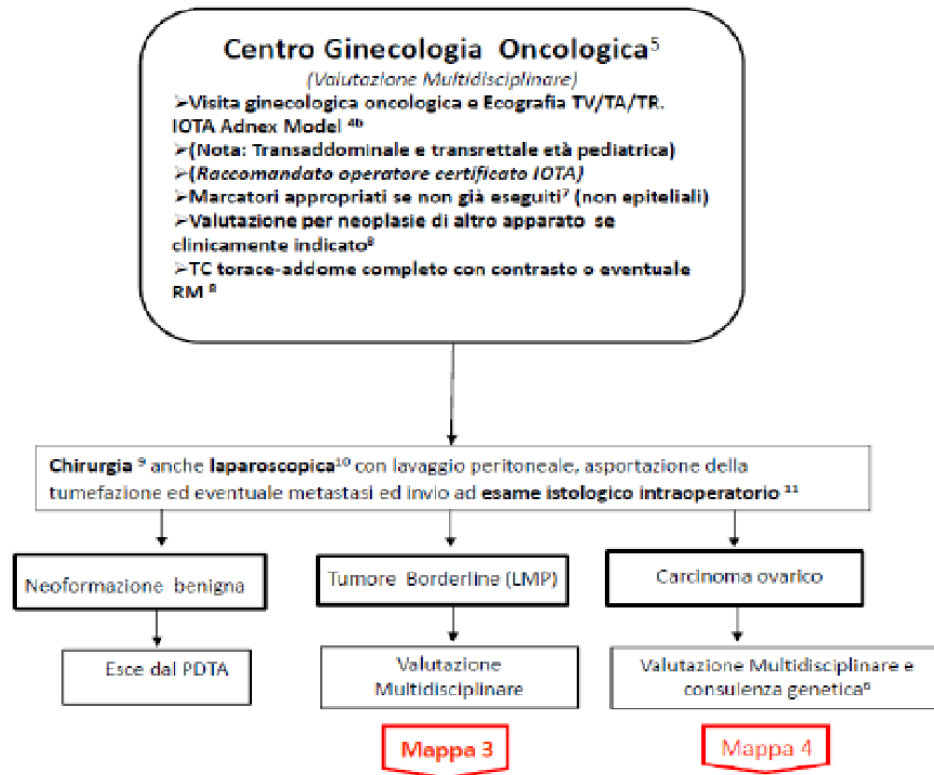
Il trattamento adeguato di queste neoplasie implica una stretta collaborazione tra vari specialisti chirurgici oncologi ginecologi, chirurgi oncologi, oncologi medici, radioterapisti e patologi. Nell'ambito del gruppo il caso deve essere discusso in ambito multidisciplinare.

Il gruppo multidisciplinare, con un case manager dedicato, deve essere diretto da un coordinatore con competenze specifiche in ambito di oncologia ginecologica. Il coordinatore deve inoltre documentare un'attività dedicata per almeno il 50% del proprio tempo e una produzione scientifica specifica su riviste con impact factor.

E' di notevole importanza la centralizzazione di tutti i casi di carcinoma ovarico in Centri specialistici che partecipano a studi clinici controllati e che trattano non meno di 20 casi di neoplasie ovariche/anno.

Il percorso preferenziale viene garantito dall'attività del **Gruppo Oncologico Multidisciplinare Tumori Ginecologici (GTG)** costituito da specialisti di differenti discipline che si integrano nel percorso di diagnosi e cura.

La consultazione e collaborazione multidisciplinare rappresenta il punto di forza per l'ottimizzazione dell'utilizzo di risorse umane e strumentali e delle strategie diagnostiche terapeutiche in relazione al tipo di neoplasia garantendo un **percorso univoco** nell'iter di diagnosi, cura e successivo follow-up presso l'ambulatorio dedicato.

MAPPA 2 – SOSPETTO CONFERMATO*Sospetto confermato*

Mappe 2

NOTA 6. CONSULENZA GENETICA

Tutti i tumori ovarici epiteliali ad alto grado (ad eccezione degli istotipi mucinosi e forme borderline) devono essere sottoposti a test genetico per la ricerca di mutazioni BRCA1 e BRCA2 (vedi PDTA di riferimento della Rete Oncologica del Veneto). Qualora venga identificata una mutazione genetica, oltre ad impattare sul successivo percorso terapeutico della paziente, vengono attivati percorsi di sorveglianza clinico-strumentali intensivi con lo scopo di monitorare nel tempo, con scadenze più ravvicinate rispetto al timing previsto dagli screening destinati alla popolazione generale, lo stato di salute mammario.

La paziente viene presa in carico dall'ambulatorio Breast Unit dell'AOUI: è attivo un percorso di counseling oncogenetico che prevede una prima consulenza oncogenetica, il successivo accesso al prelievo/test germinale, rivalutazione oncogenetica con pianificazione del percorso di sorveglianza e di eventuali opzioni di riduzione del rischio (vedi PDTA tumori ereditari della mammella e dell'ovaio) nonché l'opportunità di fare accedere altri familiari al prelievo.

L'ambulatorio ginecologico oncologico, su richiesta, prende in carico le pazienti BRCA mutate inviate dalla Breast Unit per sorveglianza periodica fino ad eventuale chirurgia profilattica (annessectomia bilaterale/isterectomia).

NOTA 7. MARCATORI

Dosaggio sierico di CA-125. In casi selezionati in premenopausa è consentita anche la determinazione di HE4. I seguenti altri marcatori possono essere indicati in base al sospetto clinico di neoplasia secondaria ovarica o di tumori non epiteliali ovarici: CEA, Ca19.9, Inibina B, beta gonadotropina corionica umana (bHCG), alfafetoproteina (AFP), lattico deidrogenasi (LDH).



NOTA 8. STADIAZIONE CLINICA

La stadiazione del carcinoma ovarico è chirurgica. TC e RM possono fornire informazioni aggiuntive.

TC torace-addome completo senza/con mdc: permette la valutazione del tumore primitivo, l'identificazione di impianti peritoneali e la valutazione di metastasi a distanza. Limite nell'identificare impianti peritoneali di dimensioni <1 cm, in particolare in assenza di liquido endoaddominale. Gli score proposti per la valutazione della citoriducibilità con TC non si sono dimostrati affidabili e pertanto non devono essere impiegati.

La RM ha un'accuratezza simile alla TC nella stadiazione o superiore nell'identificazione di piccoli impianti peritoneali, tuttavia la sua utilità rimane limitata a casi selezionati a causa di una minore risoluzione spaziale, della lunga durata, della minore disponibilità e dei maggiori costi.

La PET TC non sembra vantaggiosa rispetto alle altre metodiche nella stadiazione.

L'RX torace può evidenziare un versamento pleurico da sottoporre ad ago-aspirato per esame citologico.

Se la paziente presenta sintomi gastrointestinali sono indicate la colonscopia e/o il clisma opaco e la esofago-gastrosocopia, per escludere una patologia neoplastica primitiva del tratto digerente e per evidenziare un interessamento secondario soprattutto del grosso intestino.

Se sospetta diffusione retto/vescica: Rettoscopia/Cistoscopia

Se sospetta diffusione osteo- articolare: scintigrafia ossea, TAC PET.

NOTA 9. CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta il primo momento diagnostico-terapeutico: fornisce la conferma istologica di malattia, valuta l'estensione anatomica della malattia e valuta la possibilità di chirurgia radicale.

E' cruciale la possibilità di ottenere una citoriduzione ottimale /malattia macroscopicamente assente, fattore prognostico importante nel Ca ovaio.

La chirurgia primaria deve essere eseguita dal Ginecologo Oncologo, numerosi dati in letteratura confermano come questo influisca in maniera significativa sulla sopravvivenza delle pazienti, ancor più quando eseguiti in centri di riferimento di Ginecologia Oncologica con un elevato numero di nuovi casi trattati ogni anno. In questi centri si osserva una significativa riduzione del numero delle complicanze intra e post operatorie e del ricorso non giustificato al confezionamento di ileo/colostomie.

Un ruolo fondamentale nel guidare la decisionalità chirurgica del ginecologo oncologo è l'esito dell'esame estemporaneo intraoperatorio, da questo la necessità di anatomopatologi dedicati il cui consulto deve essere sempre disponibile.

La chemioipertermia (HIPEC) associata alla chirurgia primaria non è da considerarsi trattamento standard nel carcinoma dell'ovaio. Al di fuori di studi clinici sono candidabili solo i casi sottoposti a chemioterapia neoadiuvante in base alla risposta. E' mandatoria l'informazione dettagliata e documentata alla paziente riguardo i possibili rischi di tale trattamento.

Un centro di Ginecologia Oncologica deve dimostrare il trattamento primario di un numero minimo di casi di carcinomi epiteliali ovaio/tuba/peritoneo all'anno (183.0; 183.2; 158.8; 158.9). Il carcinoma ovarico deve essere sottoposto a chirurgia da chirurgo con competenza tecnica specifica ed esperienza nel trattamento del carcinoma ovarico.

Il limite proposto è di almeno 80 nuovi casi/anno di neoplasie ginecologiche di cui almeno 20 casi di carcinoma ovarico all'anno. (Linee guida SIOG Requisiti Essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche 2014).



NOTA 10. CHIRURGIA LAPAROSCOPICA VS LAPAROTOMICA

La decisionalità sulla modalità di esecuzione dell'intervento, laparotomico o laparoscopico, si basa sulla valutazione clinica della paziente, sulla necessità di asportare la massa integra evitando così la rottura intraoperatoria della formazione, sulle abilità tecnico chirurgiche del operatore e sul desiderio riproduttivo della paziente.

Nel campo dell'oncologia ginecologica, la chirurgia laparoscopica è in grado di garantire una radicalità adeguata.

Studi che confrontano il ricorso alla laparoscopia e alla laparotomia, nel trattamento di pazienti con carcinoma ovarico allo stadio iniziale, non mettono in evidenza differenze significative tra i due metodi nella dimensione del campione omentale resecato e nel numero di linfonodi asportati.

NOTA 11. ANATOMIA-PATOLOGICA

Pazienti non candidate a intervento chirurgico

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

Nelle pazienti non candidate a chirurgia in prima istanza ma a trattamento chemioterapico neoadiuvante è necessaria la ricerca di mutazione BRCA somatica sul tessuto prelevato, ai fini di pianificare il trattamento chemioterapico/ chirurgico successivo, secondo quando indicato nelle linee guida NCCN.

Criostato su massa ovarica

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

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

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

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

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

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

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

Ove possibile utile intervento di un patologo dedicato.

Esame istologico definitivo

Per una corretta diagnosi istopatologica tutto il pezzo operatorio deve essere inviato al patologo corredato di dati anamnestici clinico-laboratoristici e strumentali pertinenti. Il clinico deve segnalare la sede di ogni singola exeresi e inviare i pezzi operatori in contenitori separati, i prelievi devono rappresentare una campionatura completa della neoplasia e delle metastasi (per il campionamento dei pezzi operatori si rimanda alle indicazioni fornite dal "College of American Pathology"); il pezzo operatorio deve essere conservato fino ad almeno due settimane dalla conclusione della diagnosi, il referto



patologico deve specificare il diametro della neoplasia, la situazione della capsula, l'istotipo e il grading della lesione primitiva e definirne l'estensione/ diffusione e le metastasi (secondo WHO 2014) .

Utilizzo immunocistochemica a discrezione del patologo per conferma e diagnosi differenziali di istotipo.

TEST BRCA SOMATICO (TISSUTALE)

Studi retrospettivi hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico, portatrici di una variante patogenetica del gene BRCA, presentano una maggiore sensibilità farmacologica a combinazioni terapeutiche contenenti derivati del platino, a doxorubicina liposomiale peghilata e trabectedina. Inoltre le varianti patogenetiche dei geni BRCA, sia di natura germinale che somatica, rappresentano un biomarcatore predittivo di maggiore sensibilità al trattamento con inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) Polimerasi (PARP), che interviene nella riparazione del DNA danneggiato a singolo filamento, nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio in fase avanzata. L'efficacia dei PARP inibitori nel carcinoma dell'ovaio avviene attraverso un meccanismo di "letalità sintetica" in presenza di una perdita di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA a doppio filamento mediante ricombinazione omologa (HR), nei quali le proteine BRCA1/2 svolgono un ruolo essenziale.

La prevalenza di varianti patogenetiche del BRCA germinale in pazienti affette da carcinoma ovarico è >10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla storia familiare. La prevalenza di varianti patogenetiche sale al 17-20% nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso e al 25% se di alto grado.

In caso di diagnosi di carcinoma ovarico non mucinoso, non borderline, è da effettuare in un primo momento la ricerca delle mutazioni di BRCA1/2 su tessuto tumorale, in quanto il test BRCA su sangue periferico è in grado di evidenziare soltanto le varianti costituzionali/ereditarie. L'analisi somatica consente invece di identificare una frazione di pazienti affette da carcinoma ovarico con mutazione BRCA pari a circa il 7%, che rimarrebbero misconosciute con il solo test su sangue periferico.

Le linee guida NCCN, AIOM, ESGO (aggiornate al 2019) raccomandano l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico alla diagnosi, con una duplice applicazione:

- 1) ai fini della scelta terapeutica ottimale, identificando le pazienti con maggiore possibilità di risposta a specifiche terapie antitumorali;
- 2) ai fini di prevenzione, individuando soggetti e familiari a rischio aumentato di neoplasia da indirizzare a programmi finalizzati alla prevenzione

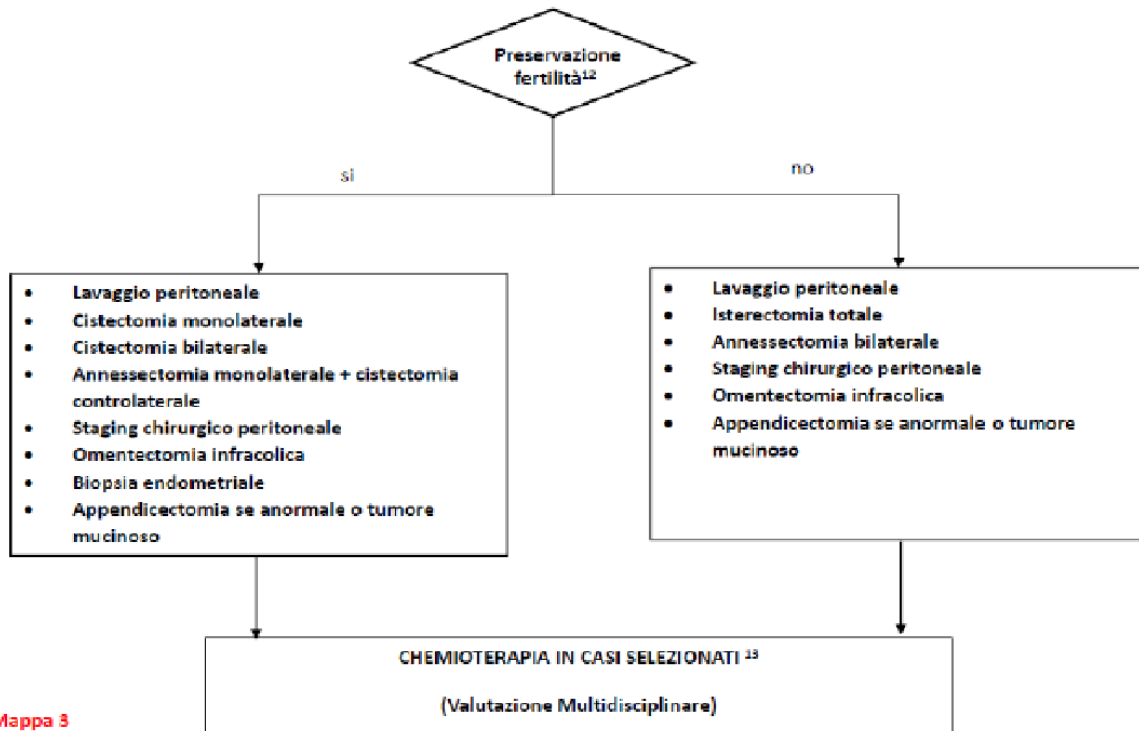
In relazione al primo punto, i benefici in termini di PFS con l'introduzione della terapia di mantenimento con PARP inibitori in I linea dopo platino e taxolo, nelle pazienti con mutazione BRCA1/2, rende necessario poter disporre dell'analisi mutazionale somatica BRCA già alla diagnosi di neoplasia ovarica non mucinosa, non borderline.

In caso di mutazione BRCA1/2 somatica la paziente potrà quindi avere accesso a consulenza oncogenetica per intraprendere il percorso preventivo (tramite avvio a programmi di sorveglianza clinico-strumentale o strategie di riduzione del rischio per carcinoma mammario), estendendo l'analisi genetica alla componente familiare.

Nell'ambito del gruppo multidisciplinare (GOM Ginecologia Oncologica) della nostra AOUI, qualora vi sia conferma istologica di carcinoma ovarico non mucinoso, non borderline, il patologo procede direttamente all'invio del materiale idoneo alla sezione di Biologia Molecolare dell'Anatomia Patologica per ricerca di eventuali mutazioni dei geni BRCA1 e 2.

MAPPA 3 – TUMORE BORDERLINE – Low Malignant Potential (LMP)*TUMORE BORDERLINE - Low Malignant Potential (LMP)*

Mappa 2



Mappa 3

NOTA 12. PRESERVAZIONE FERTILITA'

Pazienti con carcinoma ovarico iniziale che desiderano mantenere la fertilità necessitano di un consulenza specifica sui rischi e benefici insiti in un trattamento conservativo.

Alla paziente ed eventualmente al partner deve essere fornita una consulenza sui rischi potenziali del trattamento scelto che includa anche informazioni sulle tecniche di riproduzione medicalmente assistite possibilmente fornite da un centro di oncofertilità.

La preservazione della fertilità è proponibile in caso di:

- tumore Borderline Low Malignant Potential inclusi gli stadi avanzati senza residuo macroscopico di malattia;
- stadi invasivi IA, IB G1 (escluso istotipo a cellule chiare).

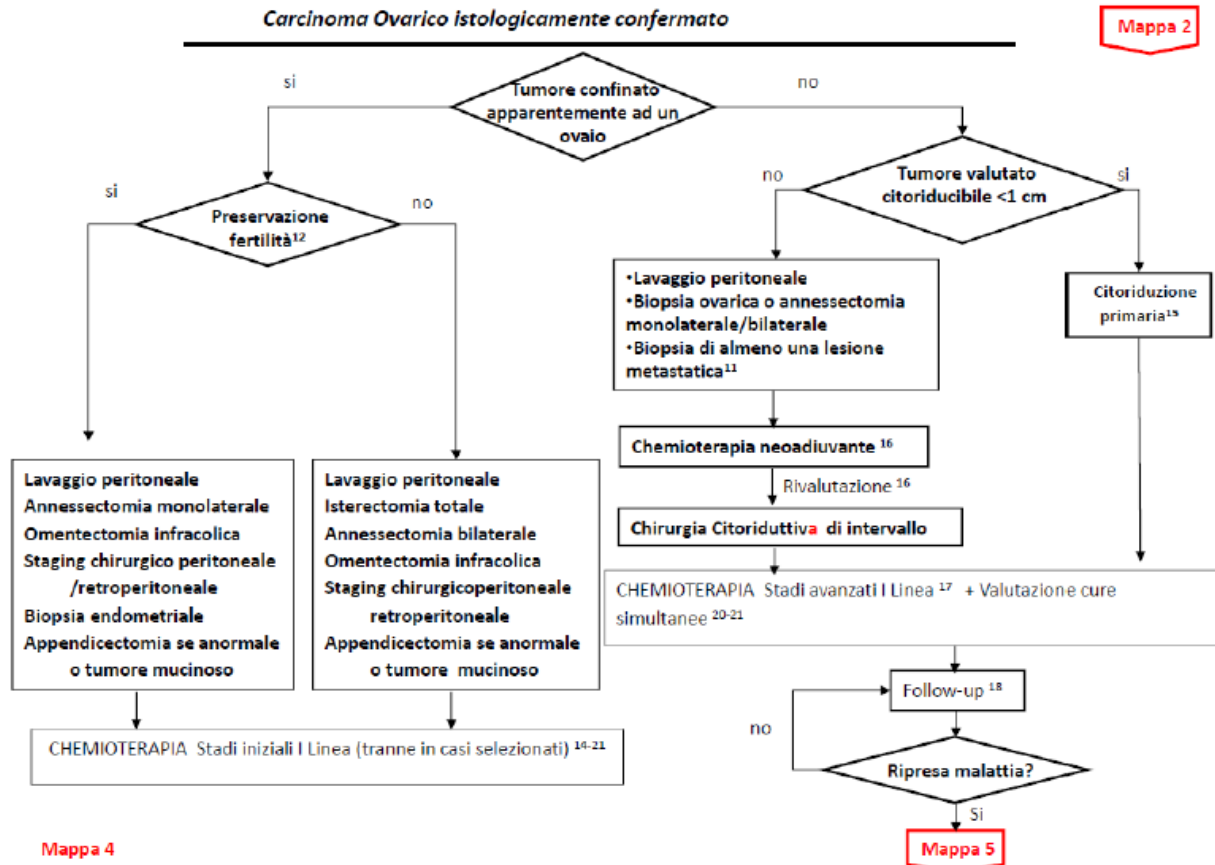
Dopo eventuale gravidanza, possibile la chirurgia demolitiva ginecologica.

Presso il centro di Ginecologia Oncologica è disponibile una consulenza congiunta tra Ginecologo Oncologo ed esperto di Medicina della Riproduzione dedicato all'oncofertilità con possibilità di impiegare tutte le tecniche di PMA.

NOTA 13. CHEMIOTERAPIA BORDERLINE LOW MALIGNANT POTENTIAL

- Stadio I, II: solo OSSERVAZIONE,
- Stadio III, IV: senza malattia macroscopica: solo osservazione,
- Stadio III, IV con malattia residua macroscopica o presenza di impianti invasivi: Carboplatino AUC 4-5+/-Paclitaxel 175 mg/m² q21 per 3-6 cicli, da discutere caso per caso non essendovi studi randomizzati e data la bassa percentuale di risposta alla chemioterapia.

MAPPA 4 – CARCINOMA OVARICO ISTOLOGICAMENTE CONFERMATO



NOTA 14. CHEMIOTERAPIA I° LINEA STADI INIZIALI I-II

- Stadi IA-B G1/ istotipo non a cellule chiare: solo osservazione,
- Stadi IA-IB G2-3 e IC- IIA /o a cellule chiare: adiuvante con 6 cicli di Carboplatino AUC 5/6 +/- Paclitaxel 175 mg/m² q21.

NOTA 15. CITORIDUZIONE PRIMARIA

- Lavaggio peritoneale,
- Isterectomia totale/retrograda sec Hudson,
- Annessectomia bilaterale,
- Omentectomia radicale infracolica,
- Omentectomia radicale gastrocolica se mts infracoliche,
- Appendicectomia se anormale o mucinoso,
- Linfadenectomia linfonodi bulky pelvici/extrapelvici,
- Peritonectomia diaframmatica o distrettuale,
- Eventuale resezione sigma-retto,
- Eventuale resezione colica,
- Eventuale resezione ileale,
- (Non oltre le tre resezioni intestinali),
- Eventuale splenectomia/pancreasectomia distale,
- Eventuale resezione epatica/ colecistectomia,
- Eventuale cistectomia parziale,
- Metastasectomia che comporta asportazione totale o parziale di altri organi se necessaria per giungere a tumore residuo macroscopicamente assente,
- Vedi **NOTA 11**.

La chirurgia citoriduttiva primaria è considerata ottimale qualora il residuo tumorale macroscopico sia assente cioè 0.

NOTA 16. CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Trova indicazione in pazienti con controindicazioni cliniche alla chirurgia o quando questa non è giudicata citoriducibile ottimamente in prima istanza.

Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/mq \leq 4 cicli q21 → Rivalutazione clinica, marcatori CA125 se inizialmente positivi e rivalutazione con metodica per immagine TAC con mdc, PET-TC a seconda della metodica utilizzata pre-chemioterapia Chirurgia d'intervallo se risposta parziale/ stabilità clinico-radiologica della malattia al trattamento neoadiuvante. Obiettivo della chirurgia è l'asportazione completa della malattia, comunque con residuo tumorale inferiore a 1 cm.

In caso di chirurgia di intervallo con residuo tumorale assente, l'aggiunta di chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC con cisplatino 100 mg/mq) in pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante con carboplatino AUC 5-6 e paclitaxel 175 mg/mq q21 per 3 cicli ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Per i possibili effetti collaterali legati alla procedura, se ne raccomanda l'esecuzione in centri specializzati nella tecnica.

Dopo chirurgia d'intervallo completamento della chemioterapia:

Carboplatino AUC 5-6 + Paclitaxel 175 mg/mq per un totale di 6 cicli.

A seconda dello stato mutazionale BRCA1/BRCA2 viene associato il farmaco biologico di mantenimento:

- Se assente la mutazione (BRCA1/2 wild type) si associa terapia antiangiogenetica ev con Bevacizumab 15 mg/kg q 21 a partire da 4 settimane post-chirurgia per 22 cicli totali (15 mesi complessivi).
- Se presente una mutazione genetica BRCA1/2 la paziente verrà avviata al termine della chemioterapia a trattamento di mantenimento orale con PARP inibitore Olaparib.

NOTA 17. CHEMIOTERAPIA I° LINEA *Stadi avanzati III-IV*

Il trattamento adiuvante standard dopo chirurgia è il Carboplatino AUC 5/6 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 gg, per 6 cicli.

Nei casi a residuo tumorale ottimale (<1cm) il trattamento associato endoperitoneale/endovena prolunga in maniera significativa la sopravvivenza a prezzo di maggiori effetti collaterali ed una minore tollerabilità.

Da cui la necessità che tutte le pazienti con citoriduzione ottimale siano informate della migliore prognosi se sottoposte a trattamento intraperitoneale. Migliore prognosi che permane anche quando la somministrazione intraperitoneale viene interrotta per passare a quella endovena.

Stadi avanzati IIB, IIC, IIIA in assenza di mutazione genetica BRCA1/2

Terapia standard:

- Paclitaxel 175 mg/mq -Carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli q21gg.

Stadi avanzati IIIB, IIIC, IV in assenza di mutazione genetica BRCA1/2

Terapia standard:

- Paclitaxel 175mg/mq- Carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli + Bevacizumab 15 mg/kg per 22 cicli, 15 mesi

Stadi avanzati IIIB, IIIC, IV in presenza di mutazione genetica BRCA1/2

Terapia standard:

- Paclitaxel 175mg/mq- Carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli. Al termine della chemioterapia viene avviata terapia di mantenimento orale con PARP inibitore Olaparib (300 mg compresse x2/die).

Altre opzioni terapeutiche:

- Paclitaxel settimanale 60 mg/mq e Carboplatino AUC 2 settimanale per 18 somministrazioni se paziente unfit
- Doxorubicina liposomiale 30 mg /mq e Carboplatino AUC 5 gg per 6 cicli se reazione allergica a taxano o rifiuto di alopecia da parte della paziente
- Carboplatino AUC 5-6 q21 gg per 6 cicli se controindicazione a taxano
- Se debulking con residuo macroscopico < 1 cm chemioterapia intraperitoneale con Carboplatino AUC 6 e sistemica con Paclitaxel 175 mg/mq ev q21

NOTA 18. FOLLOW-UP

La rivalutazioni di follow up vengono eseguite c/o l'ambulatorio di follow-up oncologico il martedì in ginecologia Oncologica c/o l'ambulatorio 29 dell'Ospedale della Donna e del Bambino, con presenza possibilmente sia del ginecologo che oncologo.

Non ci sono evidenze solide in letteratura

FOLLOW-UP Neoplasia Epiteliale Ovarica STADIO I-II-III-IV

- Visita clinica ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi nei successivi 3 anni ed annualmente dopo 5 anni, fino ai 10 anni od oltre in caso di alcuni istotipi (granulosa, sierosi basso grado, borderline dopo chirurgia conservativa,...)

Ad ogni visita, dosaggio di CA-125 o di altri marcatori specifici nel caso di tumori non epiteliali, se inizialmente elevati (non sembra che trattare una paziente asintomatica pur con rialzo del marcatore sia associato ad aumento della sopravvivenza mentre è possibile un peggioramento della qualità di vita).

- Emocromo e profilo biochimico se clinicamente indicato,
- Visita ginecologica senza colposcopia e colpocitologia, essendo già isterectomizzate.

Esami Strumentali:

- ECOGRAFIA basale TA/TV (Il monitoraggio ecografico periodico è indicato nelle pazienti sottoposte chirurgia conservativa della fertilità),
- CT, MRI, PET-CT torace-addome-pelvi se clinicamente indicato.

NOTA 19. CHEMIOTERAPIA LINEE SUCCESSIVE ALLA I

- Pz Platino-Sensibili: recidiva oltre i 12 mesi: potranno optare per regimi di platino +/- paclitaxel a regime trisettimanale o settimanale, o con gemcitabina o con doxorubicina liposomiale.
- Le pazienti con malattia BRCA wild type (assenza di mutazione genetica BRCA1/2) e che non abbiano ricevuto Bevacizumab in I linea, possono essere candidate a chemioterapia con Carboplatino-Gemcitabina- Bevacizumab (opzione alla prima recidiva in pazienti non pretrattate con Bevacizumab).
- Le pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovaio sieroso di alto grado, con conferma di remissione parziale o completa dopo almeno 4 cicli di terapia a base di platino, possono essere candidate a terapia orale di mantenimento con inibitori di PARP. Gli inibitori di PARP disponibili ad oggi sono: Olaparib per pazienti BRCA mutate (somatico o germinale) o Niraparib indipendentemente dallo stato mutazionale.
- Pz Parzialmente Platino-Sensibili, intervallo recidiva 6-12 mesi: doxorubicina liposomiale e Trabectedina, oppure come sopra.
- Pz Platino-Resistenti, intervallo recidiva <6 mesi: monochemioterapia con paclitaxel settimanale, doxorubicina liposomiale, Gemcitabina, Topotecan, oppure Vp16.
- Pz Platino Refrattarie (da valutare caso per caso): best supportive care, oppure come platino resistenti, o studi clinici.



NOTA 20. CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita.

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e gli altri i sintomi, e migliora la sopravvivenza.

La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire l'integrazione dei diversi specialisti, in modo da garantire la continuità dell'assistenza dall'ospedale al territorio, coinvolgendo il medico di medicina generale.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, dove è in carico il paziente.

Il team di cure simultanee è costituito da:

- medico palliativista componente della rete di cure palliative,
- oncologo medico che ha in cura il malato,
- nutrizionista,
- psicologo,
- infermiere (che funge da case manager).

Gli incontri prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il database di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno valutati congiuntamente.

Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS.

Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato.

Come da normativa regionale la continuità delle cure presso il domicilio deve essere garantita dalla rete di cure palliative e dal MMG.

I benefici attesi con l'applicazione del modello delle cure simultanee sono a vantaggio sia dei malati, attraverso un miglior controllo dei sintomi e una maggiore soddisfazione per le cure ricevute, sia del sistema, attraverso una maggiore appropriatezza delle cure e un migliore utilizzo delle risorse.

I seguenti requisiti contraddistinguono i malati per i quali è opportuno attivare un programma di cure simultanee:

- Malattia avanzata, non terminale,
- Terapie antitumorali in corso,
- Presenza di sintomi/segni complessi (carinosi peritoneale, ascite, vomito, inappetenza, occlusione intestinale, dispnea), denutrizione, distress psicologico,
- Necessità di ricevere cure continuative.

Terapia di supporto nutrizionale

In caso subocclusione intestinale da carcinosi peritoneale viene raccomandata l'astensione dall'assumere fibra alimentare per os.

In caso di calo ponderale ed inadeguati apporti per via orale, può essere indicato un supporto integrativo per via parenterale, sempre da effettuarsi tramite accesso venoso centrale, con dispositivo a medio-lungo termine (es port a cath o PICC), con infusione della durata di circa 12 ore, eventualmente di notte per non compromettere ulteriormente la qualità di vita.

Nelle pazienti con occlusione intestinale da carcinosi peritoneale e prognosi superiore ai 2-3 mesi, è indicata la nutrizione parenterale totale, da infondere tramite accesso venoso centrale con dispositivo a medio-lungo termine (es port a cath o PICC) nell'arco delle 24 ore. In base all'evoluzione clinica, ovvero alla risposta alla chemioterapia e quindi all'eventuale ripresa della funzione intestinale, la nutrizione parenterale viene quindi gradualmente ridotta, rimanendo una integrazione all'alimentazione per os, fino alla totale sospensione quando il quadro di occlusione intestinale si risolve.

Nelle pazienti con malattia avanzata e con prognosi inferiore a 2-3 mesi non è indicata la nutrizione parenterale totale, ma solo un supporto per idratazione.

In caso di linfoedema arti inferiori è indicato il tempestivo invio a valutazione fisiatrica nel centro di riferimento.

NOTA 21. RIABILITAZIONE

La riabilitazione comincia informando le pazienti sulle possibili strategie di recupero funzionale, anche tramite brochure; è finalizzata inoltre ad accompagnare la paziente nell'ambito del percorso di cura.

L'intervento riabilitativo deve essere attivato in particolare nei casi di linfadenectomia, ed ogni qualvolta il medico specialista dell'Equipe chirurgica-oncologica-radioterapica o il medico di Medicina generale lo ritenga necessario.

Il trattamento riabilitativo nel post operatorio in pazienti affette da carcinoma ovarico, è focalizzato su questi aspetti: gestione dell'eventuale incontinenza (possono manifestarsi temporaneamente disturbi gastrointestinali o difficoltà nella minzione); gestione del linfedema quale possibile complicanza del trattamento chirurgico e radioterapico (dopo un'operazione per cancro dell'ovaio i linfedemi si possono sviluppare in genere nel basso ventre, nell'inguine e agli arti inferiori); gestione della fatigue; trattamento di supporto in caso di metastasi ossee (dolore, crolli vertebrali).

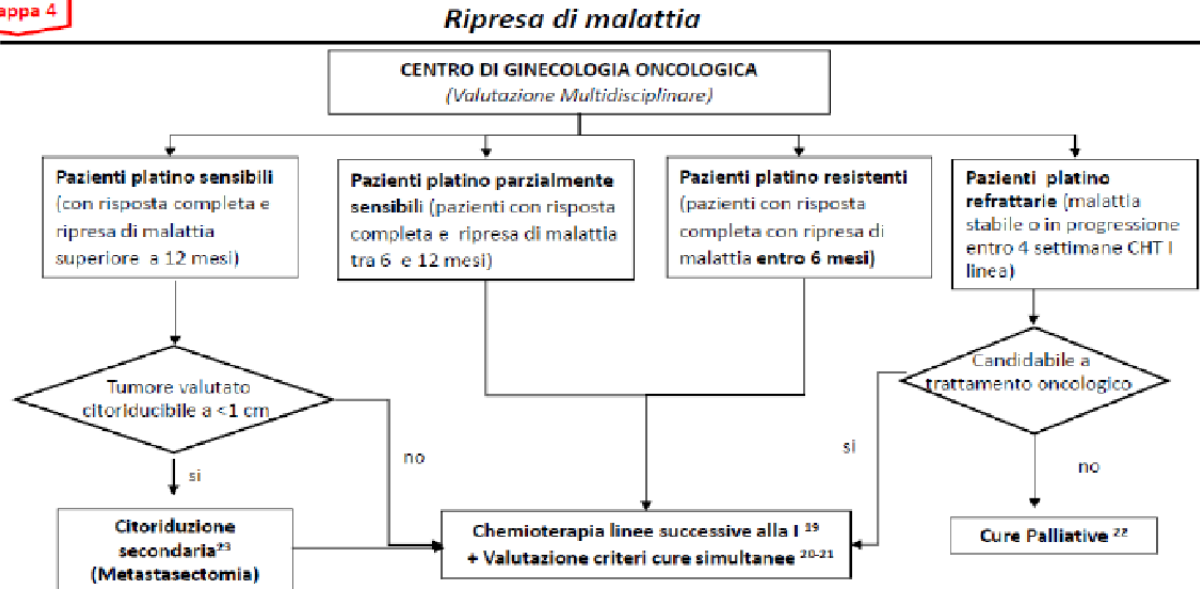
Nello specifico, la gestione del linfedema (condizione cronica irreversibile, che richiede un monitoraggio nel tempo e dei trattamenti ripetuti) può prevedere, a seconda della gravità del quadro clinico, una fase iniziale di drenaggio linfatico manuale, bendaggio multistrato e multimateriale del linfedema, cura della cute, esercizi appropriati da ripetere anche al domicilio; una seconda fase che comprende la prescrizione di indumenti di elasto-compressione su misura.

Nella gestione della Fatigue correlata al cancro, i fattori determinanti comprendono: anemia, fattori nutrizionali, fattori psicologici, fattori cognitivi, disturbi del sonno, inattività, farmaci; nell'ambito degli interventi non farmacologici, gli interventi possibili sono un programma di esercizi di rieducazione posturale globale abbinato ad un training respiratorio, con apprendimento di norme igienico-comportamentali finalizzate al recupero delle autonomie residue nelle comuni attività della vita quotidiana.

In caso di metastasi ossee, che possono provocare dolore, fratture spontanee, crolli vertebrali, il ruolo della riabilitazione risulta centrale per istruire il paziente circa le norme igienico comportamentali da apprendere, abbinando un programma di esercizi ed eventualmente la prescrizione di busti o ortesi.

MAPPA 5 – RIPRESA DI MALATTIA

Mappa 4



Mappa 5

NOTA 22. CURE PALLIATIVE

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti in fase avanzata di malattia si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative esclusivo con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo medico. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

Entrambe le decisioni vanno condivise all'interno del gruppo multidisciplinare.



NOTA 23. CITORIDUZIONE SECONDARIA

Nelle pazienti con recidiva platino sensibile (>6 mesi) e con buon PS numerosi studi retrospettivi hanno dimostrato che la citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia di II linea può offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza qualora sia possibile ottenere una citoriduzione a tumore macroscopicamente assente.

I dati pubblicati nello studio randomizzato GOG 213 non hanno dimostrato differenze statistiche nella sopravvivenza in pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria e chemioterapia rispetto a quelle trattate solo con terapia medica anche ove il residuo tumorale postchirurgico era macroscopicamente assente. I dati preliminari dello studio randomizzato Dekstop III hanno invece dimostrato un vantaggio in termini di PS di quasi 6 mesi nelle pazienti sottoposte anche a chirurgia se con performance status di 0, meno di 500 ml di ascite e tumore macroscopicamente assente alla citoriduzione primaria (AGO Score). Il ruolo curativo della citoriduzione secondaria non è pertanto attualmente definito. La chirurgia della recidiva va riservata a casi particolari dopo informazione dettagliata alla paziente riguardo la possibile inefficacia dell'aggiunta della chirurgia alla chemioterapia di II linea. In casi di recidiva di carcinoma ovarico la chemioipertermia (HIPEC) aggiunta alla chirurgia citoriduttiva non ha dimostrato vantaggi in termini di sopravvivenza in studi prospettici metodologicamente corretti.

RADIOTERAPIA

La radioterapia viene raramente impiegata nei tumori ovarici e può trovare indicazione in caso di "Small cell carcinomas of the ovary hypercalcaemic type" dopo chirurgia e chemioterapia (1) o con intento palliativo a fronte di localizzazioni sintomatiche (2).

ONCOGENETICA e SORVEGLIANZA

Il presente PDTA prevede la presenza dello psicologo nelle diverse fasi della Consulenza Genetica Oncologica e l'integrazione del supporto psicologico specialistico in maniera trasversale rispetto all'intero percorso e a lungo termine.

Un'attenta valutazione dei bisogni percepiti e delle aspettative della paziente può rendersi necessaria al fine di un adeguato supporto in fase di decision-making relativamente all'esecuzione del test genetico e alla promozione di un efficace adattamento a lungo termine all'informazione genetica di rischio. (ved. depliant oncogenetica).

I soggetti riconosciuti ad alto rischio di sviluppare un tumore mammario e/o ovarico, in presenza o meno di mutazione genetica, sono destinati a percorsi di sorveglianza clinico-strumentale intensivi con lo scopo di monitorare nel tempo, con scadenze più ravvicinate rispetto al timing previsto dagli screening destinati alla popolazione generale, lo stato di salute di mammella e ovaio, e di diagnosticare in fase precoce il tumore che eventualmente dovesse svilupparsi. Il follow-up delle donne a rischio consiste in un programma di visite mediche specialistiche e di indagini strumentali.

Le misure attualmente disponibili di riduzione del rischio possono essere mediche o chirurgiche e sono riservate prevalentemente ai soggetti a cui è stata diagnosticata, attraverso le indagini di analisi molecolare, una predisposizione genetica. (ved. PDTA 06 Tumore della Mammella).

5. INDICATORI

Il Gruppo Oncologico Multidisciplinare ha il compito di eseguire un monitoraggio periodico degli indicatori di seguito indicati:

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	STANDARD DI RIFERIMENTO
Proporzione di pazienti che vengono discussi dal Team Multidisciplinare	GTG	Annuale	Diagnosi/ trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	≥ 90 %
Formalizzazione gruppo multidisciplinare costituito almeno da un ginecologo oncologo, oncologo medico, anatomo patologo, radiologo	GTG	Annuale	Diagnosi/ trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	-
Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio della terapia medica ≤ 8 settimane	GTG	Annuale	Trattamento (medico)	Appropriatezza tempo intervento	≥ 90 %
Esecuzione del test BRCA1-2 su tutte le pazienti con diagnosi di tumore ovarico/tubarico/peritoneale non mucinoso e non borderline	GTG	Annuale	Diagnosi	Adeguatezza presa in carico	100%
Percentuale di pazienti che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	GTG	Annuale	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	< 10%

6. ANALISI DEL RISCHIO

Per ogni fase del percorso, le Unità Operative coinvolte nel PDTA sono responsabili di individuare i momenti del percorso centrali per la gestione del rischio, nell'ottica della sicurezza del paziente e del personale coinvolto nel processo stesso.

Le Unità Operative coinvolte nel PDTA, se ritengono opportuno, potranno predisporre:

- documenti a supporto delle attività sia a valenza prescrittiva (es. procedure e istruzioni operative, protocolli, etc.), sia documenti di registrazione necessari per verificare l'efficacia e garantire la rintracciabilità del processo stesso (es. check list etc.);
- eventi formativi e percorsi di informazione, formazione e addestramento, a beneficio degli operatori responsabili della corretta esecuzione dell'attività;
- eventuali percorsi di abilitazione e mantenimento delle abilitazioni conseguite, nel caso in cui la classe di rischio individuata renda necessario assicurare la competenza e l'abilità dell'operatore nella esecuzione dell'attività stessa e solo dopo valutazione positiva del percorso di qualificazione l'operatore viene abilitato all'esecuzione in autonomia di una specifica attività. Il percorso di abilitazione viene definito secondo le indicazioni contenute nella IA 05 - Rilevazione delle Competenze necessarie per Garantire la Qualità dei Processi e nelle relative Schede di Qualificazione - MA 05;
- indicatori.

Gli indicatori di esito potranno essere utilizzati anche per il monitoraggio del rischio clinico e il monitoraggio avverrà attraverso Audit.



7. COMUNICAZIONE

Portale aziendale AOUI - documentazione qualità aziendale.

8. RIESAME e REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del PDTA aziendale sarà triennale e/o nel momento in cui emergano nuove evidenze scientifiche sull'argomento, un aggiornamento della normativa di riferimento, eventuali criticità etc. (ved. punto 2.1 Ambiti di applicazione).

9. SIGLE e DEFINIZIONI

- ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist
- AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica
- AFP: Alfa Feto Proteina
- BRCA: Breast Related Cancer Antingens
- BRCA 1-2: Breast Cancer Susceptibility Protein
- BHCG: Beta Gonadotropina Corionica umana (bHCG),
- CA 19 9: Carbohydrate Antigen
- CA 125: Cancer Antigen 125
- CEA: Antigene Carcino Embrionario
- CUP: Centro Unico Prenotazioni
- GOM: Gruppo Oncologico Multidisciplinare
- GTG: Gruppo Tumori Ginecologici
- HE 4: Human Epididymis Protein 4- Marker Tumorale sensibile ad identificare il cancro dell'ovaio
- INIBINA B: Ormone Proteico
- IOTA: International Ovarian Tumors Analysis
- IOTA ADNEX MODEL: è un modello matematico che permette di discriminare in fase preoperatoria i tumori ovarici maligni dalle formazioni ovariche benigne, e nell'ambito delle formazioni maligne stima la percentuale che siano tumori borderline, in stadio iniziale, avanzato e lesioni secondarie metastatiche.
- LDH: lattico deidrogenasi
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- MMG: Medico di Medicina Generale
- PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
- PMA: Procreazione Medicalmente Assistita
- PS: Performance Status
- RMI: Risk of Malignancy Index – score misto basato su ecografia stato menopausale e marcatori sierici
- RM o MRI: Risonanza Magnetica
- SIOG: Società Italiana di Oncologia Ginecologica
- UOC: Unità Operativa Complessa
- TA/TAV: Transaddome/Transvaginale
- TC: Tomografia Computerizzata



10. DOCUMENTI di RIFERIMENTO e BIBLIOGRAFIA

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM),
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014,
- Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016,
- Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013,
- Linee guida AIOM "Follow-up" AIOM 2014,
- 1^a conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, AIOM 2013,
- I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2016,
- Raccomandazioni Farmaci Innovativi Regione Veneto approvate dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013 decreto del 12 maggio 2015,
- SIOG Requisiti Essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche IIIed. Ginecologo Oncologo/Struttura. Pg 3-10. Editeam Ed 2014,
- Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C. Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato. I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016,
- Libro bianco sulla Riabilitazione Oncologica.
- PDTA della Rete Oncologica Veneta per pazienti affetti da tumori eredo-familiari della mammella e dell'ovaio. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanita' e Sociale N. 75 del 11/06/2018 (BUR n. 76S del 31/07/2018).
- Ameye L1, Timmerman D, Valentin L, et al; Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology; *Ultrasound Obstet Gynecol.* 40(5):582-91; 2012.
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L et al; Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 15;349:g 5920; 2014.
- Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE et al. Bryant A. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 28, 2013.
- Bristow RE, Puri I, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 112; 265–274; 2009.
- Harter P, Gershenson D, Lhomme C et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Ovarian Tumors of Low Malignant Potential (Borderline Ovarian Tumors) *Int J Gynecol Cancer*; 24: S5YS8, 2014.
- Miller RE, Rustin GJ How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol.*;22:498-502, 2010
- Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, et al. WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs, 4th Edition. WHO/IARC Classification of Tumors. VOL. 6. Lyon: IARC Publication; 2014.
- Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.*;378:230-240; 2018
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2473-2483
- Coleman R , Burger RA , Brady MF et al. Analysis of survivorship in high-risk patients on treated on GOG-218. *Gynecol Oncol.* 2013; 130: e112-e113
- Oza AM, Cook AD et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, 2015; 16: 928-936
- Katsumata N , Yasuda M , Isonishi S et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1020-1026



- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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: 2039-2045.
- Poveda A1, Vergote I et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):39-48.
- Moore K, Colombo N., Scambia G. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2495-2505.
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA et al. 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. *The Lancet Oncology*; 9: 1274-1284.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J. Et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2154-2164
- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D et al. Secondary Surgical Cytoreduction or Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2019;381:1929-39
- Du Bois A. Surgery for Recurrent Ovarian Cancer: Lesson Learned from the Dekstop Series and Others. *ESGO 2019 Athens Congress.*
- NCCN. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 02.2019
- AIOM. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. V. 02. gennaio 2019
- Colombo N et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* 2109 doi:10.1136/ijgc-2019-000308
- Ray-Coquard, P. Morice, D. Lorusso, J. Prat, A. Oaknin, P. Pautier, N. Colombo: Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv1–iv18, 2018
- Decreto n. 137 del 03.12.2018 Approvazione PDTA per le pazienti affette da carcinoma ovarico
- Decreto n. 75 del 11.06.2018 Approvazione PDTA per pazienti affetti da tumori ereditari della mammella e dell'ovaio