

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Valtellina e Alto Lario

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE - PDTA - TUMORE OVARICO

Dott. Claudio Barbonetti – direttore unità operativa Medicina Nucleare e Radioterapia;

Dott. Alessandro Bertolini – direttore unità operativa Oncologia;

Dott. Ciro Sportelli – direttore unità operativa Ginecologia e Ostetricia;

Dott.ssa Giusy Caponigro – dirigente medico oncologo;

Dott.ssa Alessandra Vola – dirigente medico radioterapista;

Dott.ssa Nadia Cusini – dirigente medico ginecologo.

FATTORI DI RISCHIO

Attualmente sono identificati tre fattori di rischio predominanti per il tumore ovarico: ormonali, ambientali ed eredo-familiari. Un aumento del rischio è stato registrato in donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni.

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. E' stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, con l'obesità ed una dieta ricca di grassi, sebbene nessuno di questi fattori sia stato direttamente correlato alla neoplasia.

Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario.

I fattori di rischio biomolecolari sono legati a mutazioni a carico di alcuni geni responsabili della riparazione del DNA attraverso la ricombinazione omologa, tra cui i geni BRCA1 e BRCA2; per le pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta dall'1- 2% della popolazione generale al 24-40% nelle donne con mutazione BRCA1 e all'11-18% nelle donne con mutazione di BRCA2.

INCIDENZA

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori dell'ovaio in Europa² è di un ASR di 16.1 per 100.000 con un numero di casi atteso di 66.693. In Italia² al 2020 è stimato un ASR di 14.4 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 5.370. In Italia l'andamento temporale è in decremento³, con una diminuzione annua dello 0,8% (statisticamente significativa).

MORTALITA'

La stima al 2020 dei decessi per tumori dell'ovaio in Europa² è di un ASR di mortalità di 10.4 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 44.053. In Italia ² si stima al 2020 un ASR di 8.4 per 100.000 ed un numero di 3.285 decessi.

SOPRAVVIVENZA

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori dell'ovaio⁴ è pari al 40% in Italia. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 72,7% registrata nelle donne giovani (15-44 anni) al 17,3% nelle donne anziane (75+).

Bibliografia

1 I numeri del cancro in Italia 2019 –AIOM-AIRTUM

2 JRC-ENCR:ECIS-European Cancer Information System(tassi standardizzati su popolazione europea 2013). <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

3 I Tumori in Italia –Trend 2003/2014 –AIRTUM 2019

4 La sopravvivenza per cancro in Italia –dati AIRTUM 2016

PERCORSO DIAGNOPAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA OVARICA

La presenza di una tumefazione pelvica a partenza annessiale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia ovarica.

Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

PERCORSO DIAGNOSTICO INIZIALE

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici:

- neoplasie ovariche in giovane età (<45 anni);
- neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (mammella, ovaio);
- presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni BRCA1/2 (sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio; sindrome sito-specifica dell'ovaio) o dei geni MMR (sindrome ereditaria del colon a carattere non poliposico o sindrome di Lynch2).

➡ Consulenza genetica e test in tutte le neoplasie ovariche non a basso potenziale di malignità (borderline) o mucinose e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Sintomi addominali, dolore, alterazione dell'alvo, gonfiore

Dosaggio marcatori oncologici

Nel caso di tumefazione ovarica sospetta per neoplasia è utile eseguire il dosaggio del Ca 125, oppure dosaggio Ca 125 e HE4 (algoritmo ROMA). Nelle pazienti giovani è opportuno effettuare anche il dosaggio dei marcatori quali B-HCG ed AFP indicativi di tumori germinali.

Quando vi è interessamento sospetto di organi vicini (apparato digerente, sospetto Krukenberg) e per la valutazione di eventuali istotipi mucinosi è utile il dosaggio di altri oncomarcatori quali CEA, Ca 19.9.

VISITA GINECOLOGICA

Valutazione delle caratteristiche di mono o bilateralità, volume, superficie e mobilità della tumefazione annessiale.

Ecografia pelvica transvaginale

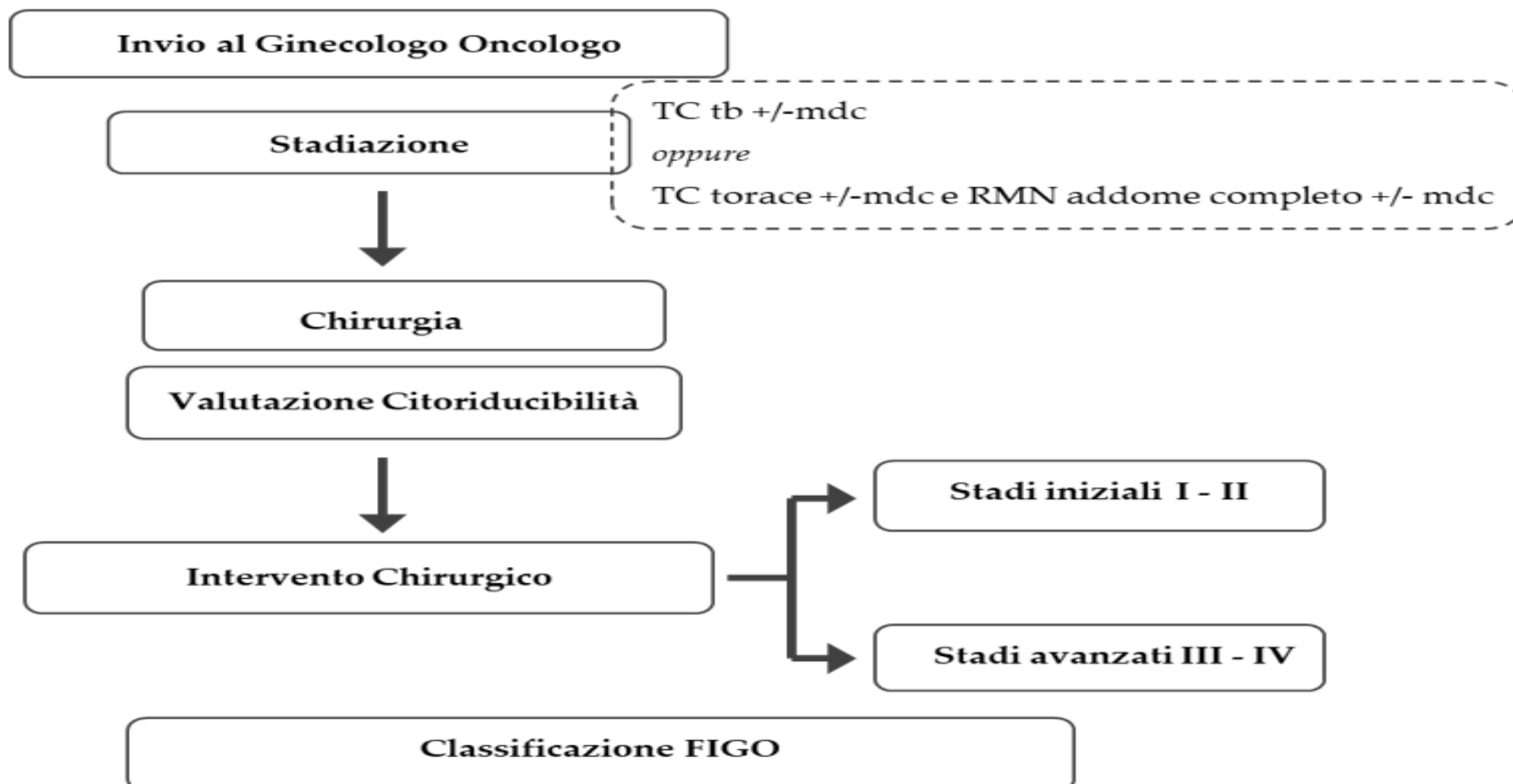
È considerata la metodica diagnostica di scelta per valutare il rischio di malignità di una tumefazione ovarica, grazie alla valutazione del **Pattern Recognition**:

- Diametro della cisti;
- Contenuto;
- Presenza di formazioni endocistiche quali setti, papille, porzioni solide;
- Profilo esterno della cisti;
- Vascolarizzazione al color-power doppler;
- Presenza di ascite

Si possono, quindi, differenziare:

- Cisti uniloculare priva di setti e porzioni solide (rischio malignità 0-0,6%);
- Cisti multiloculare almeno un setto, ma senza porzioni solide misurabili (rischio malignità 1,7- 10%);
- Cisti uniloculari con all'interno area solida misurabile (rischio malignità 30-37%);
- Cisti multiloculari solide setti multipli con almeno una porzione solida o papille (rischio malignità 41-65%);
- Tumefazione solida componente solida maggiore dell'80% (rischio malignità 65%).

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



STADIAZIONE PRE OPERATORIA

In fase preoperatoria l'iter diagnostico sarà completato da procedure ulteriori TC torace addome- pelvi; oppure TC torace e RMN addome-pelvi al fine di ricercare eventuali secondarismi

TIPOLOGIA DI ESAME

TAC Total-body $\pm$ mdc

TAC Torace $\pm$ mdc e RMN addome completo $\pm$ mdc

PET-TAC total-body con FDG

APPROPRIATEZZA

Appropriata

Appropriate

Appropriata in casi selezionati

CHIRURGIA

L'approccio chirurgico riveste un ruolo fondamentale: ai fini diagnostici permette l'accertamento istopatologico della natura della massa; ai fini stadiativi permette una valutazione macroscopica e microscopica dell'estensione anatomica di malattia; ai fini terapeutici è importante in quanto una chirurgia ottimale con residuo tumorale RT zero è associata alla migliore prognosi

È raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica estemporanea per la diagnosi differenziale intraoperatoria (forme non invasive, non epiteliali, epiteliali di basso grado) per poter offrire il miglior approccio chirurgico.

VALUTAZIONE RESECABILITA' (citoriducibilità chirurgica)

Dato che il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il fattore prognostico principale risulta fondamentale la valutazione della possibilità di citoriduzione primaria nei casi con evidente malattia extragonadica. La stadiazione clinico-strumentale è in grado di selezionare alcuni casi in cui una citoriduzione chirurgica ottimale non è fattibile (in particolare, malattia extra- addominale non asportabile, coinvolgimento massivo alto-addominale). Tuttavia, l'esplorazione chirurgica (mini-laparotomia o laparoscopia) è ritenuta indispensabile nella maggior parte dei casi ai fini della determinazione della citoriducibilità.

INTERVENTO CHIRURGICO

Evidenziata una massa ovarica sospetta si procede al prelievo di liquido di lavaggio peritoneale (minimo 250cc) o del liquido libero eventualmente presente per esame citologico, alla rimozione della neoformazione cercando di evitarne la rottura/spillage, ed all'invio per esame istologico intraoperatorio.

Con diagnosi di neoplasia maligna si procede a:

Stadiazione chirurgica laparotomica

- ✓ Isterectomia ed annessiectomia bilaterale (con asportazione dell'annesso controlaterale)
- ✓ Omentectomia infracolica (in assenza di lesioni macroscopiche) o radicale (con lesioni sospette)
- ✓ Biopsie peritoneali multiple in assenza di lesioni peritoneali evidenti (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma dx, radice del mesentere)
- ✓ Appendicectomia (negli istotipi mucinosi)
- ✓ Biopsie dei linfonodi pelvici e aortici in casi selezionati

Stadi iniziali I-II

Circa il **30%** delle neoplasie ovariche maligne viene diagnosticata in uno stadio iniziale. La linfadenectomia in pazienti stadio I-II non ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza globale e libera da malattia, ma una maggiore accuratezza nella stadiazione di queste pazienti, ed è pertanto consigliata. Nelle donne desiderose di prole è possibile un atteggiamento conservativo solo in Stadio IA, G1-2 non a cellule chiare, con conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale, con biopsie superficiali (non cuneiformi) dell'ovaio e biopsie endometriali isteroscopiche, al fine di escludere un carcinoma endometriale concomitante.

Stadi avanzati III-IV

Circa il **70%** dei carcinomi ovarici viene diagnosticato ad uno stadio di malattia avanzato. È raccomandata l'asportazione dei linfonodi macrometastatici (*bulky*). Negli altri casi la linfadenectomia non va effettuata. La presenza di localizzazioni può richiedere al fine della citoriduzione completa, oltre alla isteroannessiectomia e omentectomia, peritonectomie, resezione del diaframma, resezioni intestinali, splenectomia, e ulteriori resezioni d'organo evidenti in laparotomia. In tutte le pazienti non candidabili a chirurgia ottimale (infiltrazione del meso, infiltrazione ilo epatico, metastasi parenchimali epatiche) per estensione di malattia, sottoposte a sola chirurgia diagnostica, una valida opzione terapeutica è costituita dalla **chemioterapia neo-adiuvante** seguita dopo 3 cicli dalla chirurgia d'intervallo (*IDS: Interval Debulking Surgery*) eseguita con le stesse modalità.

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

Stadio I: Tumore limitato alle ovaie.

Stadio IA :Tumore limitato ad un ovaio (capsula integra) o ad una tuba di falloppio; assenza di tumore sulla superficie dell' ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale

Stadio IB :Tumore limitato ad entrambe le ovaie (capsule integra) o a entrambe le tube di falloppio; assenza di tumore sulla superficie delle ovaie o delle tube di falloppio; assenza di cellule maligne nel ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.

Stadio IC : Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di falloppio , con una delle seguenti caratteristiche ;

IC1: Rottura intraoperatoria (spilling) della capsula

IC2: Capsula rotta prima dell'intervento o presenza di tumore sulla superficie dell' ovaio e/a della tuba

IC3: Cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.

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

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

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

IIIA1: Soltanto linfonodi retro-peritoneali positivi (dimostrati citologicamente o istologicamente)

IIIA1(i) Metastasi con diametro massimo fino a 1 cm

IIIA1(ii): Metastasi con diametro massimo maggiore di 1 cm

IIIA2: Metastasi peritoneali microscopiche extra-pelviche, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali

IIIB: Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali.

IIIC: Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo superiore a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali (inclusa l'estensione del tumore alla capsula del fegato e della milza, senza interessamento parenchimale dell'uno o dell'altro organo)

Stadio IV: Metastasi a distanze, con esclusione delle metastasi peritoneali

Stadio IVA: Diffusione pleurica con citologia positiva

Stadio IVB: Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale)

TERAPIA MEDICA

Tumori maligni Stadi FIGO I-II-IIIa

Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib con malattia ben differenziata (G1) e con istotipo non a cellule chiare sono generalmente ritenute a basso rischio di ricaduta; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante.

Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib G2-G3 sono ritenute a maggiore rischio di ricaduta; in esse si evidenzia un tasso di recidiva del 25-40% e, di conseguenza, un trattamento chemioterapico adiuvante è raccomandato. Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo di Carboplatino AUC 6 per 6 cicli o Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 3-6 cicli, scelta da effettuarsi in considerazione delle caratteristiche biologiche della malattia.

Per le pazienti in stadio Ic-IIIa lo standard terapeutico prevede l'utilizzo dello schema Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli.

Tumori maligni Stadi FIGO IIIb-IV

La decisione terapeutica per le pazienti con carcinoma ovarico nello stadio FIGO IIIb-IV deve essere orientata anche sulla base dello stato mutazionale BRCA1/2. Pertanto la ricerca della mutazione di BRCA a livello germinale e somatico va effettuata immediatamente dopo l'intervento chirurgico per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico non mucinoso non borderline.

Lo standard terapeutico è rappresentato dalla schedula Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli.

Nelle pazienti con mutazione BRCA1/2, il trattamento di mantenimento prevede il trattamento con un inibitore di PARP Olaparib per 2 anni (24 mesi).

Per le pazienti in assenza di mutazione BRCA, è possibile praticare trattamento concomitante alla chemioterapia con Bevacizumab da proseguire a mantenimento al termine della chemioterapia per un totale di 22 somministrazioni oppure trattamento di mantenimento con un inibitore di PARP Niraparib per 36 mesi.

RECIDIVA

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativo in una minoranza delle pazienti.

Fino a pochissimo tempo fa (Consensus sul carcinoma ovarico, Tokyo 2015) l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica al momento della ripresa di malattia era l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum free interval*-PFI), pertanto le pazienti recidivate venivano suddivise in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). Attualmente, pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante per la scelta della terapia, altri aspetti (terapia ricevuta in prima linea, stato mutazionale del BRCA, idoneità o meno della paziente a ricevere un ritrattamento a base di platino) vanno presi in considerazione; si preferisce pertanto oggi parlare di Intervallo libero da trattamento (TFI: *Treatment Free Interval*) e di dividere le pazienti recidivate in quelle candidate ad un ritrattamento con platino e quelle non eleggibili per tale terapia.

Nelle **pazienti non eleggibili per ritrattamento con platino, incluse le refrattarie e resistenti secondo PFI** la chemioterapia ha efficacia limitata. La monochemioterapia è da prediligere rispetto alla chemioterapia. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, la gemcitabina, il taxolo settimanale, la trabectedina.

Nelle **pazienti con PFI tra 6 e 12 mesi** è da preferire, in considerazione dei risultati presenti in letteratura, trattamento con doppietta a base di platino ed eventuale successiva terapia di mantenimento.

Per le pazienti non candidabili a tale terapia per intolleranze e/o tossicità mostrate, è possibile effettuare terapia con la doppietta **Doxorubicina liposomiale peghilata e Trabectedina** di cui è previsto trattamento fino a progressione o tossicità inaccettabile. La combinazione **Doxorubicina liposomiale peghilata e Trabectedina** può essere impiegata anche nelle linee successive di trattamento.

Nelle **pazienti che sono eleggibili al ritrattamento con platino** la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di una doppietta a base di platino; sia **Carboplatino-Taxolo** e/o **Carboplatino-Gemcitabina**. La scelta del trattamento è legata alla tossicità residua dal trattamento di I linea ed alle co-morbidità.

In seguito al trattamento chemioterapico, dopo risposta parziale o completa alla chemioterapia, è prevista una terapia di mantenimento fino a progressione o tossicità inaccettabile, che può essere effettuata con: Bevacizumab o con inibitori di PARP in base alla terapia effettuata in prima linea.

Per quanto riguarda il mantenimento con inibitori di PARP può essere effettuato con: **Olaparib** per le pazienti affette da carcinoma epiteliale ovarico con mutazione germinale o somatica nota dei geni BRCA1/BRCA2 o con **Niraparib o Rucaparib** indipendentemente dallo stato mutazionale

VALUTAZIONE ONCO GENETICA

Le donne portatrici di una mutazione ereditabile a carico del gene BRCA1 hanno circa il 60% di probabilità (contro il 10% della popolazione generale) di sviluppare un tumore mammario e circa il 60% (rispetto all'1-2% della popolazione generale) di ammalarsi di tumore ovarico nell'arco della loro vita. Nel caso di mutazione del gene BRCA2, le percentuali sono simili per quanto riguarda il tumore mammario ed inferiori per quanto riguarda quello ovarico (circa 20%).

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA, somatico e germinale, sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare. Il test BRCA può essere eseguito, infatti, sia sul sangue periferico sia su tessuto neoplastico evidenziando in questo caso sia le varianti ereditarie sia le varianti acquisite per mutazione somatica; in presenza di un test positivo per tumore, va sempre eseguito il test genetico su un campione di sangue per distinguere le mutazioni germline, che rendono necessario il counselling e test genetico nei familiari, da quelle somatiche.

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA, somatico e germinale, sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare.

Il test BRCA può essere eseguito, infatti, sia sul sangue periferico sia su tessuto neoplastico evidenziando in questo caso sia le varianti ereditarie sia le varianti acquisite per mutazione somatica; in presenza di un test positivo per tumore, va sempre eseguito il test genetico su un campione di sangue per distinguere le mutazioni germline, che rendono necessario il counselling e test genetico nei familiari, da quelle somatiche.

In presenza di un test positivo sarà possibile estendere l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando anche ai familiari che lo desiderino per identificare gli individui mutati a maggiore rischio di malattia. I familiari sani a rischio vanno inseriti in programmi di prevenzione specifici in accordo con le linee guida disponibili in tale ambito. In linea con le Raccomandazioni delle principali Società Scientifiche, i test BRCA dovrebbero dunque essere un'opportunità garantita a tutte le donne che ne potrebbero beneficiare al fine sia di individuare le terapie personalizzate più appropriate e dunque più efficaci nel caso di carcinoma mammario e/o ovarico già diagnosticato, sia di far adottare le opportune misure di prevenzione nelle donne sane che risultassero BRCA-mutate.

La determinazione del BRCA 1 e 2 *somatica* viene eseguita fuori sede (laboratorio Toma-Busto Arsizio) con cui l' ASST ha stipulato una convenzione. Il prelievo BRCA 1 e 2 *germline* può essere inviato sempre presso suddetto laboratorio con successivo invio della paziente a valutazione Genetica presso Ospedale S. Gerardo -Monza-(Unità Genetica Medica Dott.ssa Sala) con cui avviata collaborazione oppure può essere eseguito direttamente presso suddetto Ospedale unitamente alla consulenza pre e post test (opzione preferibile) .

FOLLOW UP

Nonostante le pazienti affette da neoplasia ovarica ottengano una risposta completa dopo trattamento chirurgico primario e trattamento chemioterapico, il 25% delle pazienti con diagnosi di neoplasia ovarica in fase iniziale e l'80% delle pazienti con una malattia in fase avanzata sono destinate a presentare una recidiva di malattia.

ESAME CLINICO

Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.

VISITA GINECOLOGICA + ECOGRAFIA TRANS VAGINALE

Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.

DETERMINAZIONE CA 125

Ogni 3-6 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.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

TAC Total-body $\pm$ mdc

TAC Torace $\pm$ mdc e RMN addome completo $\pm$ mdc

PET-TAC total-body con FDG (in casi selezionati)

Ogni 6 mesi nei primi 5 anni nelle pazienti ad alto rischio di recidiva di malattia poi 1 volta l'anno o su indicazione clinica