

## Un approccio metodologico strutturato per la produzione di linee guida e/o percorsi diagnostico terapeutici in una azienda sanitaria

M. LEONI

### Introduzione

Si ritiene oggi che, a livello di singole Aziende Sanitarie, la priorità non sia tanto l'elaborazione di nuove linee guida, quanto piuttosto l'acquisizione delle capacità critiche necessarie a valutare in che misura linee guida già disponibili siano sufficientemente valide dal punto di vista scientifico per essere prese in considerazione per una loro applicazione a livello locale. A tale scopo è stato da qualche tempo messo a punto uno strumento denominato AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe), nell'ambito di un progetto collaborativo europeo, con la produzione di un documento che presenta tale strumento condiviso finalizzato, appunto, a consentire la valutazione critica delle caratteristiche di una linea guida. Esso è costituito da una checklist che esplora, a mezzo di specifici items, alcuni aspetti di una linea guida ritenuti particolarmente rilevanti ed in tal modo il suo utilizzo dovrebbe incoraggiare una riflessione critica sulle esperienze di elaborazione di linee guida condotte a livello aziendale.

Questa impostazione consente, inoltre, di privilegiare gli aspetti applicativi delle raccomandazioni entrando nel merito sia delle implicazioni organizzative dei comportamenti clinici raccomandati, sia delle modalità da adottare per permettere agli operatori di valutare se le stesse consentono di raggiungere gli obiettivi desiderati. Tale approccio coincide con la traduzione delle linee guida in percorsi diagnostico-terapeutici. Nella definizione a livello locale, da parte di gruppi di lavoro multidisciplinari e multiprofessionali, dei percorsi diagnostico-terapeutici è necessaria particolare cura nella costruzione delle condizioni che rendono questi percorsi valutabili nella loro applicazione pratica e misurabili, relativamente al loro impatto su esiti clinici rilevanti per mezzo di audit. Fare questo significa predefinire quali siano gli indicatori che permettono di verificare l'effettivo raggiungimento degli obiettivi clinici e, conseguentemente, quali siano le informazioni rilevanti da raccogliere in modo strutturato e continuativo.

Di seguito vengono presentate, quale esempio applicativo, le linee guida del carcinoma dell'ovaio sviluppate presso l'azienda ASL di Ravenna impiegando l'approccio metodologico sopra menzionato.

## Linee guida per la diagnosi e la terapia del carcinoma dell'ovaio

### Introduzione

#### *Epidemiologia del carcinoma ovarico*

Il carcinoma ovarico è la più comune causa di morte per neoplasie ginecologiche, presumibilmente a causa della frequente tardività della diagnosi. L'eziologia e la patogenesi di questa neoplasia sono ancora incerte. La multiparità, l'uso prolungato di estroprogestinici orali e l'allattamento al seno sono fattori associati a una diminuzione del rischio, mentre la nulliparità, l'uso di farmaci per l'induzione dell'ovulazione e una storia familiare di tumore dell'ovaio, della mammella e del colon rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Attualmente si riconoscono tre sindromi genetiche correlate al carcinoma ovarico: la sindrome del carcinoma mammario-ovarico, legata a una mutazione ereditaria dei geni *BRCA1* e *BRCA2*; la sindrome specifica del carcinoma ovarico; la sindrome di Lynch tipo II, che può includere i carcinomi del colon, della mammella, dell'endometrio, del primo tratto gastrointestinale e dell'ovaio ed è generalmente associata a una storia familiare di neoplasie a comparsa precoce.

L'incidenza varia a livello internazionale. In Italia il tasso d'incidenza standardizzato relativo ai dati dei Registri Tumori negli anni 1993-1998 è pari a 13,5 su 100.000. Il carcinoma dell'ovaio causa circa 3.000 morti annue sul territorio nazionale e il tasso standardizzato di mortalità relativo all'anno 1998 è pari a 4,5 su 100.000, con forti variazioni per classi di età.

In Italia la sopravvivenza relativa a 5 anni, standardizzata per età negli anni 1985-1989, era pari al 31%. Nonostante la classificazione istologica del carcinoma ovarico sia complessa, circa il 90% di queste neoplasie è di origine epiteliale e le presenti linee guida fanno specifico riferimento ai tumori epiteliali dell'ovaio.

#### *Argomento, scopo e destinatari del documento*

Sono presentate le prove scientifiche sull'efficacia

#### ASL Ravenna, giugno 2006

M. LEONI  
Dirigente medico ONCOLOGIA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

D. BARDELLA  
Dirigente medico RADIOTERAPIA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

S. BENTIVOGLIO  
Dirigente medico GINECOLOGIA, Osp. degli Infermi - Faenza

S. BENELLI  
Dirigente medico GINECOLOGIA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

C. BUCOLO  
Primario ginecologo GINECOLOGIA, Osp. degli Infermi - Faenza

N. MORINI  
Dirigente medico PREVENZIONE ONCOLOGICA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

G. RAMIETTI  
Dirigente medico FARMACIA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

S. TAMBELLI  
Dirigente medico ONCOLOGIA, Osp. degli Infermi - Faenza

D. TURCO  
Dirigente medico ONCOLOGIA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

M. TUROLLA  
Dirigente medico ONCOLOGIA, Osp. Umberto I - Lugo

S. ZAGO  
Dirigente medico ANATOMIA PATOLOGICA, Osp. Santa Maria delle Croci - Ravenna

G. SANTINI  
Primario ginecologo GINECOLOGIA, Osp. Umberto I - Lugo

Coordinamento metodologico del gruppo di lavoro, editing della presente linea guida:  
Maurizio Leoni, Oncologia Medica - Ospedale Civile - Ravenna, e-mail: m.leoni@ausl.ra.it

degli interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio e i suggerimenti per una buona pratica clinica formulati dal gruppo di lavoro che ha sviluppato il documento. Lo scopo è quello di mettere a disposizione degli operatori sanitari aziendali un documento basato sulle prove scientifiche migliori che possa fornire una guida per la pratica clinica.

I destinatari del documento sono tutti gli operatori sanitari aziendali che si occupano della patologia in oggetto.

## Metodi

Il presente documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare (GLAM) che si è costituito in ragione della preventiva identificazione da parte dei principali Dipartimenti ed Unità Operative delle figure coinvolte nella diagnosi e cura delle patologie neoplastiche ginecologiche;
2. Conduzione da parte del GLAM di una ricerca sulle principali banche dati (*Cochrane Library, Pubmed, SIGN, National Guideline Clearinghouse, AUA website, Ontario NCCN*) delle linee guida più rilevanti relative alla patologia neoplastica ovarica;
3. valutazione delle principali linee guida rivenute con la checklist AGREE;
4. selezione della linea guida di riferimento sulla

SCHEMA 1 - LINEA GUIDA SIGN.

Valutatore	1	2	3	4	5	Ottenuto	Max	Min		N° valutatori
1	4	4	4			12				
2	4	4	4			12				
3	4	4	4			12	36	36	9	100,00% Obiettivo e motivazioni
4	4	4	4			12				
5	4	4	4			12				
6	4	4	3			11				
7	4	4	2			10	45	48	12	91,67% Coinvolgimento parti in causa
8	4	4	4			12				
9	4	4	4			12				
10	4	4	4			12				
11	4	4	3			11				
12	4	4	3			11				
13	4	4	3			11				
14	4	3	3			10	79	84	21	92,06% Rigore elaborazione
15	4	4	4			12				
16	4	4	4			12				
17	3	4	4			11				
18	4	4	3			11	46	48	12	94,44% Chiarezza e presentazione
19	4	4	4			12				
20	3	4	4			11				
21	4	4	4			12	35	36	9	96,30% Applicabilità
22	4	4	4			12				
23	4	4	4			12	24	24	6	100,00% Indipendenza editoriale
	90	91	84	0	0	265	265	276	69	94,69% Score totale

- base del punteggio ottenuto con la griglia di valutazione AGREE;
5. definizione, da parte del gruppo di lavoro, di adattamenti ed integrazioni alla linee guida NCCN dopo attenta discussione;
  6. formulazione delle raccomandazioni.

#### Ricerca e valutazione di linee guida

Il GLAM, dopo aver condotto una ricerca sulle

principali banche dati (*Cochrane Library, Pubmed, SIGN, National Guideline Clearinghouse, Ontario Cancer Care, NCCN*), ha effettuato la valutazione delle linee guida reperite con la checklist dell'AGREE Collaboration e ha constatato che la linea guida SIGN ha conseguito il punteggio maggiore. Pertanto la linea guida del SIGN è stata selezionata come linea guida di riferimento. Sono riportate le valutazioni fatte da 3 valutatori delle 3 linee guida reperite negli schemi 1, 2 e 3.

SCHEMA 2 - LINEA GUIDA NCCN.

Valutatore	1	2	3	4	5	Ottenuto	Max	Min		N* valutatori
1	3	3	4			10				
2	3	2	4			9				
3	3	2	3			8	27	36	9	66,67%
4	4	2	3			9				
5	3	1	4			8				
6	4	3	4			11				
7	4	2	2			8	36	48	12	66,67%
8	4		4			8				
9	4	3	4			11				
10	4	2	4			10				
11	4	3	3			10				
12	4	2	3			9				
13	4	3	3			10				
14	4	3	3			10	68	84	21	74,60%
15	4	2	4			10				
16	4	3	4			11				
17	4	2	4			10				
18	4	1	3			8	39	48	12	75,00%
19	4	2	4			10				
20	4	2	4			10				
21	4	1	4			9	29	36	9	74,07%
22	4	1	4			9				
23	4	3	4			11	20	24	6	77,78%
	88	48	83	0	0	219	219	276	69	72,46%
										Score totale

SCHEMA 3 - LINEA GUIDA ONTARIO CANCER CARE.

Valutatore	1	2	3	4	5	Ottenuto	Max	Min	N° valutatori
1	4	3				7			
2	4	4				8			
3	4	3				7	22	24	6 88,89% Obiettivo e motivazioni
4	4	2				6			
5	4	3				7			
6	4	2				6			
7	3	2				5	24	32	8 66,67% Coinvolgimento parti in causa
8	4	3				7			
9	4	3				7			
10	4	3				7			
11	4	3				7			
12	4	3				7			
13	4	2				6			
14	3	2				5	46	56	14 78,19% Rigore elaborazione
15	4	3				7			
16	4	3				7			
17	4	3				7			
18	4	2				6	27	32	8 79,17% Chiarezza e presentazione
19	4	3				7			
20	3	3				6			
21	4	3				7	20	24	6 77,78% Applicabilità
22	4	4				8			
23	4	4				8	16	16	4 100,00% Indipendenza editoriale
	89	66	0	0	0	155	155	184	46 78,99% Score totale

*Integrazione ed adattamento della linea guida di riferimento*

Il gruppo di lavoro ha definito i seguenti adattamenti ed integrazioni alla linea guida SIGN dopo attenta discussione.

Raccomandazione originale	Raccomandazione corretta	Fonte
Le donne con indice di malignità superiore a 200 dovrebbero essere riferite ad un centro con esperienza di chirurgia ovarica	Le donne con indice di malignità uguale o superiore a 9 dovrebbero essere riferite ad un centro con esperienza di chirurgia ovarica	Ferrazzi E. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicentric study. <i>Ultrasound Obstet. Gynecol.</i> 10 (1997) 192-197

*Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Le definizioni del tipo di evidenze e del grado di raccomandazione utilizzate in questa linea guida sono quelle adottate dal SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Livelli di evidenza	
<b>1++</b>	Evidenza di elevata qualità ottenuta da metanalisi, revisioni sistematiche di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate o sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate con basso rischio di bias
<b>1+</b>	Evidenza ottenuta da metanalisi, revisioni sistematiche di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate con basso rischio di bias
<b>1-</b>	Metanalisi, revisioni sistematiche di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate con rischio di bias
<b>2++</b>	Evidenza di elevata qualità ottenuta da metanalisi, revisioni sistematiche di studi caso-controllo o di coorte
<b>2+</b>	Evidenza ottenuta da studi caso-controllo o di coorte con basso rischio di confondimento
<b>2-</b>	Evidenza ottenuta da studi caso-controllo o di coorte con elevato rischio di confondimento
<b>3</b>	Case reports, studi di casistica
<b>4</b>	Opinioni di esperti

  

Grado delle raccomandazioni	
<b>A</b>	Richiede almeno una metanalisi, revisioni sistematiche di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate o sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate classificate come 1++ e 1+
<b>B</b>	Richiede almeno evidenza ottenuta da studi classificati come 2++
<b>C</b>	Richiede almeno evidenza ottenuta da studi classificati come 2+
<b>D</b>	Evidenza di livello 3 o 4
<b>BPC (buona pratica clinica)</b>	Raccomandazione basata sulla buona pratica clinica e sull'esperienza del gruppo di lavoro

## Raccomandazioni

### 1. Screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale

Non esistono prove che dimostrino che lo *screening* di popolazione è in grado di determinare una significativa diminuzione di mortalità per il carcinoma dell'ovaio, né nella popolazione generale, né in quella a rischio aumentato per storia familiare. Pertanto, in base all'attuale livello di conoscenze, ovvero in assenza di prove di efficacia, un programma di *screening* del carcinoma ovarico non trova indicazione quale intervento di salute pubblica.

#### Raccomandazione

C. Le donne non ad alto rischio non dovrebbero essere sottoposte a procedure di screening per il carcinoma dell'ovaio.

### 2. Screening del carcinoma ovarico nella popolazione a rischio

Tra la popolazione generale il rischio cumulativo di carcinoma ovarico nel corso della vita è pari a 1,7%, mentre tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* varia dal 16 al 60%. È opportuno, tuttavia, ricordare che il 95% dei carcinomi ovarici si verifica in pazienti prive di particolari fattori di rischio.

#### Fattori di rischio

Una familiarità positiva per carcinoma ovarico in 2 o più parenti di primo grado e la presenza di mutazioni nei geni responsabili della sindrome del carcinoma ereditario della mammella/ovaio (HBOC) e del carcinoma colon-rettole non polipoide del retto (HNPCC) si associano a un alto rischio di sviluppare il carcinoma ovarico. Altri fattori sembrano conferire un aumento di rischio minore, la cui significatività è anche meno evidente dagli studi disponibili in letteratura. È opportuno l'identificazione delle pazienti ad alto rischio a cui consigliare strategie di prevenzione e diagnosi precoce del carcinoma ovarico. Dovrebbero essere seguite le seguenti criteri di identificazione:

- Due o più individui con neoplasia ovarica parenti di primo grado.
- Un individuo con neoplasia ovarica ad ogni età ed uno con neoplasia mammaria con meno di 50 anni alla diagnosi, entrambi parenti di primo grado.
- Un individuo con neoplasia ovarica ad ogni età e due con neoplasia mammaria con meno di 60

anni alla diagnosi, tutti parenti di primo grado.

- Individui portatori di mutazioni *BRCA1/2*.
- Tre o più componenti familiari con neoplasia del colon, oppure due con neoplasia del colon ed uno con neoplasia in una delle seguenti sedi, diagnosticate in 2 generazioni: stomaco, ovaio, endometrio, tratto urinario, piccolo intestino. Una di queste neoplasie deve essere diagnosticata sotto i 50 anni.
- Un individuo sia con neoplasia ovarica che con neoplasia mammaria.

#### Prevenzione primaria nei gruppi ad alto rischio

I dati sulla protezione dal carcinoma ovarico conferita dall'uso di contraccettivi orali o dalla parità nelle portatrici di mutazioni *BRCA1/2* sono contrastanti. L'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2*.

I dati sull'efficacia della procedura sono pochi e di bassa qualità, essendo derivati da studi retrospettivi condotti su piccole coorti di pazienti. Inoltre vi è accordo sul fatto che la protezione non sia completa dal momento che una carcinosi peritoneale può svilupparsi nell'1,8-10,7% delle pazienti ad alto rischio sottoposte ad annessiectomia profilattica, probabilmente in relazione alla comune origine embriologica del peritoneo e dell'epitelio di rivestimento ovarico.

L'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma mammario tra le portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1/2* e una successiva HRT non sembra negare questa riduzione.

#### Raccomandazione

C. Le donne ad alto rischio dovrebbero avere accesso a una consulenza genetica e al test genetico qualora la probabilità a priori di riscontrare una mutazione germinale sia uguale o superiore al 10%.

C. La presenza di fattori di rischio diversi dalla familiarità e dalle mutazioni germinali delle sindromi HBOC e HNPCC non giustificano l'adozione di misure di prevenzione primaria o secondaria diverse da quelle adatte per la popolazione generale.

#### Raccomandazione

C. Le portatrici di mutazioni dei geni implicati nelle sindromi HBOC e HNPCC dovrebbero essere informate circa le possibilità di prevenzione della neoplasia ovarica.

### Prevenzione secondaria nei gruppi ad alto rischio

L'esame pelvico bimanuale ha specificità e sensibilità insufficienti per la diagnosi precoce del carcinoma ovarico.

Sia l'ecografia pelvica transvaginale (EPT) sia il dosaggio del CA 125 impiegati da soli o in combinazione come metodiche di *screening* possono anticipare la diagnosi di carcinoma ovarico, ma al prezzo di un alto tasso di falsi positivi. Non vi sono dati affidabili a supporto del fatto che l'anticipo diagnostico del carcinoma ovarico mediante *screening* con CA 125 ed EPT possa tradursi in un miglioramento della sopravvivenza. Il valore predittivo positivo delle metodiche di *screening* per il carcinoma ovarico fra le pazienti ad alto rischio è maggiore.

#### Raccomandazione

BPC. L'annessiectomia profilattica (ovaie e tube) è consigliabile nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA che hanno completato il loro piano riproduttivo o comunque dopo i 35 anni di età.

BPC. L'annessiectomia profilattica in corso di chirurgia addominale per altre cause è consigliabile dopo i 35 anni di età nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA o dei geni collegati alla sindrome HNPCC nelle quali è consigliabile anche l'isterectomia profilattica.

#### Raccomandazione

C. In caso di sospetta sindrome HBOC si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del CA 125 ed EPT fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annesiectomia profilattica.

B. Nelle portatrici di mutazioni BRCA1/2 si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del CA 125 ed EPT fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi annesiectomia profilattica.

### 3. Diagnosi

#### Assistenza primaria

##### Segni e sintomi

Studi retrospettivi hanno dimostrato come donne con carcinoma ovarico presentano sintomi non speci-

fici che includono dolore addominale, cambiamento delle abitudini intestinali, urinarie e/o sintomi pelvici. La maggior parte delle donne si presenta con malattia avanzata. Non è possibile definire segni o sintomi soggettivi specifici per il carcinoma ovarico iniziale. Uno studio descrittivo ha esaminato l'impatto che ha una dilazione della terapia primaria sulla sopravvivenza. Il ritardo nel riferire la paziente non si è dimostrata una evenienza frequente e non dimostrava un impatto negativo nella sopravvivenza.

##### Ruolo dei marcatori tumorali

Il CA 125 è un antigene glicoproteico che viene ricercato nel sangue di donne con CA ovarico. Elevate concentrazioni sono associate con tumori maligni del pancreas, mammella, polmone, colon e ovaio. Mestruazioni, condizioni benigne come l'endometriosi, PID (*Pelvic Inflammatory Disease*) e malattie epatiche possono essere associate ad una concentrazione elevata del CA 125.

Il CA 125 può anche essere elevato in donne con ascite, versamento pleurico, pericardico e in donne che hanno avuto una recente laparotomia.

Approssimativamente l'80% delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato presentano livelli elevati di CA 125.

Non più del 50% di pazienti con malattia allo stadio I presenta elevati livelli di CA 125. Nonostante la scarsa sensibilità e specificità il CA 125 è il più usato per individuare e monitorare i tumori ovarici epiteliali non mucinosi.

Non ci sono studi che mostrino l'utilità delle determinazioni del CA 125 in pazienti con vaghi sintomi addominali. Il dosaggio di alfa-fetoproteina e hCG in donne giovani può escludere la presenza di un tumore ovarico non epiteliale.

#### Raccomandazione

D. Le donne con una massa pelvica dovrebbero essere inviate ad un ginecologo indipendentemente dal risultato del CA 125.

#### Assistenza secondaria

Le donne che afferiscono al ginecologo con sospetto di neoplasia ovarica devono essere sottoposte ad ecografia. Tale esame potrà identificare la presenza di una massa pelvica e la eventuale presenza di malattia metastatica. Quando non c'è la certezza di malattia il dilemma per il ginecologo è decidere se la massa è maligna e chi deve operare la donna. La prognosi del tumore ovarico avanzato è legata all'abilità del chirurgo che pratica la citoreduzione.



**PUNTEGGIO MORFOLOGICO DELLE MASSE PELVICHE (Risk of Malignancy Index - RMI).**

Ferrazzi E. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicentric study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 10(1997) 192-197

SCORE	SPESSORE PARETE	SETTI	VEGETAZIONI	ECOGENITÀ
1	≤ 3 MM	ASSENTI	ASSENTI	ANECOGENA O TRABECOLARE
2	> 3 MM	≤ 3 MM		IPERECOGENA
3		> 3 MM		
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 MM</li> <li>• IRREGOLARE</li> <li>• CON CAPSULA IDENTIFICABILE</li> </ul>		≤ 3MM	CON AFEE IPEFECOGENE
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 MM</li> <li>• IRREGOLARE</li> <li>• CAPSULA NON IDENTIFICABILE</li> </ul>		≥ 3 MM	IPERECOGENA, SOLIDA

Se il punteggio ottenuto è ≥ 9 (esclusi dallo score i dermoidi) vi è una elevata probabilità di lesione maligna.

Il metodo di scelta per predire la malignità è rappresentato dall'indice di malignità a punteggio (*Risk of Malignancy Index - RMI*).

Se lo score è ≥ 9 è probabile che la paziente sia affetta da carcinoma ovarico.

L'uso dello "score system" non è valido in presenza di malattia metastatica, in tal caso è opportuno eseguire una TAC per avere informazioni più dettagliate sul retroperitoneo e le metastasi omentali.

**Raccomandazione**

C. L'indice di malignità a punteggio è il metodo di scelta per definire la probabilità che una massa ovarica sia maligna.

C. Le donne con indice di malignità uguale o superiore a 9 dovrebbero essere riferite ad un centro con esperienza di chirurgia ovarica.

**La diagnosi istopatologica dei carcinomi dell'ovaio**

Le neoplasie ovariche sono un gruppo eterogeneo di tumori, classificati a seconda degli aspetti clinico-morfologici. La maggior parte dei tumori ovarici è di origine epiteliale. I principali sottogruppi sono:

- neoplasie sierose
- neoplasie mucinose
- neoplasie endometrioidi
- neoplasie miste mesodermiche /carcinosarcoma
- neoplasie a cellule chiare
- neoplasie a cellule transizionali
- neoplasie epiteliali miste
- neoplasie indifferenziate

Questi tumori sono ulteriormente suddivisi in benigni, *borderline* o maligni.

- Un tumore benigno non mostra atipie citologiche o anomalie proliferative; si rileva assenza di inva-

sione stromale. Non c'è potenziale di malignità.

- Un tumore *borderline* (o a basso potenziale di malignità e proliferante atipico) è una lesione con atipie citologiche e aspetti proliferativi dell'epitelio, ma che non mostra invasione stromale. Può accompagnarsi a estensione extraovarica sottoforma di c.d. "impianti" che possono essere invasivi e non invasivi. Gli impianti non invasivi sono associati a buona prognosi; gli impianti invasivi sono associati a prognosi intermedia fra quella dei tumori benigni e quella dei maligni. Molti tumori *borderline* si presentano in stadio I e sono curati con la chirurgia.
- Un tumore maligno mostra invasione stromale; di solito è associato ad atipie citologiche e aumentata attività proliferativa. L'invasione si apprezza come isole epiteliali angolate o raggate con cellule epiteliali singole che si estendono nello stroma. Quest'ultimo a sua volta può mostrare necrosi o fibroplasia. Poiché tali modificazioni citologiche e proliferative possono essere presenti solo focalmente all'interno di una massa ovarica, questa deve essere adeguatamente campionata.
- Il carcinoma peritoneale primitivo è un tumore che mostra caratteristiche morfologiche simili alla neoplasia ovarica, ma senza o con minimo coinvolgimento ovarico.

**4. Il trattamento chirurgico**

La preparazione all'intervento chirurgico deve prevedere:

- Profilassi antibiotica
- Profilassi tromboembolica
- Preparazione intestinale, quando necessaria

Solo una minoranza di pazienti richiede una resezione intestinale durante il primo intervento o alla ricaduta (14% e 34%, rispettivamente).

La preparazione intestinale viene richiesta nei casi in cui viene sospettato un interessamento dello stesso.

#### Raccomandazione

C. La preparazione preoperatoria intestinale dovrebbe essere intrapresa dove le indagini cliniche e la diagnostica per immagine rivelano la presenza di malattia avanzata coinvolgente l'intestino.

#### Diagnosi intraoperatoria

La diagnosi intraoperatoria viene richiesta per confermare la malignità di una lesione, ma non può essere utilizzata per la valutazione delle neoplasie *borderline*.

È importante che il chirurgo conosca la limitazione di questa tecnica.

Non c'è evidenza che la diagnosi intraoperatoria possa definire il grado di una neoplasia.

Quindi le situazioni cliniche per le quali è richiesta la diagnosi intraoperatoria sono:

- la presenza di una cisti ovarica complessa senza apparente malattia metastatica per confermare o meno la malignità;
- escludere la presenza di malattia metastatica quando si è in presenza di lesione extra-ovarica che appare sospetta, se si vuole intraprendere una chirurgia conservativa della fertilità in una paziente con tumore maligno a un ovaio.

#### Raccomandazione

D. Per minimizzare il ricorso ad una seconda procedura chirurgica stadiante, l'esame intraoperatorio al congelatore può essere utilizzato per la diagnosi di lesione maligna o per escludere malattia metastatica.

#### Grading

Non c'è un sistema di grading universalmente accettato per le neoplasie ovariche. Molti studi usano differenti sistemi proposti da FIGO, WHO o dall' *American Gynecology Oncology Group* (GOG). Un nuovo sistema di grading basato su quello mammario di Nottingham valuta il pattern architetturale del tumore ovarico, l'atipia citologica e l'attività mitotica. Il sistema FIGO è di tipo chirurgico e non incorpora il grado del tumore.

#### *Pseudomixoma peritonei*

È una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di sostanza mucoide all'interno della cavità peritoneale. Tale condizione può originare sia dall'ovaio che dal tratto gastro-enterico.

In ambito ginecologico, è più frequentemente associato ai tumori *borderline* mucinosi.

L'appendice deve essere valutata in questi casi, per dirimere la questione della primitività della lesione.

#### Management della malattia iniziale

La malattia iniziale è confinata alle ovaie. Ci sono due scenari clinici che si possono incontrare:

- Il primo è quando il ginecologo è consapevole di trovarsi in presenza di una neoplasia maligna prima dell'intervento.
- Il secondo è quando il ginecologo non sospetta una neoplasia maligna prima dell'intervento.

Per minimizzare il rischio che il ginecologo si trovi nel secondo scenario, è utile fare uno score della massa pelvica.

Nelle donne giovani è possibile trovarsi di fronte ad un tumore ovarico non epiteliale.

Il dilemma chirurgico nella malattia iniziale è definire lo stadio ed in particolare valutare i linfonodi retroperitoneali e fare biopsie random.

La presenza di linfonodi retroperitoneali positivi o di impianti peritoneali definisce lo stadio III.

Nel 15% delle pazienti con malattia confinata alle ovaie sono stati trovati linfonodi positivi.

Lo staging deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali.

È necessario procedere a washing peritoneale, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica; bisognerebbe evitare di rompere la capsula durante l'intervento.

È necessario escludere che la malattia interessi fegato, milza, peritoneo, linfonodi peritoneali, appendice; è necessario ispezionare e palpare il diaframma.

I casi in cui viene rimossa solo la cisti ovarica dovrebbero essere discussi da un team multidisciplinare e se c'è la possibilità di una malattia metastatica è raccomandabile un restaging.

#### Raccomandazione

BPC.

- Lo staging deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali.
- Si dovrebbe procedere a washing peritoneale, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica.
- Dovrebbe essere evitata la rottura della capsula durante l'intervento.

BPC. Si dovrebbe escludere che la malattia interessi fegato, milza, peritoneo, linfonodi peritoneali, appendice e diaframma con una attenta ispezione e palpazione.

BPC. I casi in cui viene rimossa solo la cisti ovarica dovrebbero essere discussi da un team multidisciplinare e a fronte di una malattia metastatica probabile è raccomandabile un restaging.

### Chirurgia con conservazione della fertilità

Nelle donne che desiderano conservare la fertilità è necessario un adeguato staging (escludendo malattia epatica, della milza, del peritoneo, dell'appendice ed una localizzazione a livello dei linfonodi retroperitoneali e del diaframma) e deve essere discusso il rischio di incorrere in una recidiva.

#### Raccomandazione

BPC. Nelle donne che desiderano conservare la fertilità può essere effettuata una salpingo-ooforectomia se l'ovaio controlaterale appare normale.

### Chirurgia ottimale per le forme avanzate

La malattia avanzata comporta una diffusione oltre le ovaie. È bene identificare una malattia avanzata prima della chirurgia mediante ecografia e, se le immagini non sono chiare, è necessario fare una TAC.

Ci sono due scenari chirurgici.

- Una chirurgia citoreducente aggressiva con lo scopo di non far rimanere malattia residua.
- Ottenere una citoreduzione con tumore residuo inferiore a 2 cm di diametro.

Dal momento che una resezione completa di tutti i depositi tumorali è usualmente impossibile, nei casi avanzati il trattamento chirurgico della maggior parte di queste pazienti è volto ad ottenere una ottimale citoreduzione.

Tre metanalisi hanno dimostrato una importante correlazione fra una ottimale citoreduzione e la sopravvivenza.

Nessuna delle metanalisi ha invece mostrato una correlazione tra le caratteristiche biologiche del tumore e un aumento della sopravvivenza o la possibilità di ottenere una citoreduzione ottimale.

La chemioterapia con Platino in pazienti trattate con una ottima citoreduzione comporta un 53% dell'aumento della sopravvivenza media.

Le pazienti con malattia in stadio IV dovrebbero

essere trattate con chemioterapia prima della chirurgia primaria.

Se una citoreduzione aggressiva non è possibile, è raccomandabile una citoreduzione ottimale, se il performance status della paziente lo rende possibile.

Pazienti con malattia in stadio III dovrebbero essere operate da un ginecologo oncologo piuttosto che da un ginecologo generico o un chirurgo generico.

La chirurgia intestinale dovrebbe essere effettuata quando l'ostruzione è imminente o quando permette una citoreduzione ottimale o al fine di ottenere una citoreduzione aggressiva.

#### Raccomandazione

C. Se la citoreduzione aggressiva non è possibile, è raccomandabile una citoreduzione ottimale se il performance status lo rende possibile.

D. Pazienti con malattia allo stadio III dovrebbero essere operate da un ginecologo oncologo piuttosto che da un ginecologo generico o un chirurgo generico.

#### Raccomandazione

BPC. La chirurgia intestinale dovrebbe essere effettuata quando l'ostruzione è imminente o quando permette una citoreduzione ottimale o per ottenere una citoreduzione aggressiva.

### Chirurgia di intervallo

La chirurgia di intervallo (*Interval Debulking Surgery- IDS*) viene effettuata in quelle donne che hanno ottenuto una riduzione della massa tumorale dopo tre cicli di chemioterapia e che avevano precedentemente avuto una citoreduzione subottimale.

Il potenziale della IDS è stato esaminato in tre studi retrospettivi di cui due di questi mostrano risultati contrastanti.

Il primo non ha dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza nel gruppo di donne sottoposte a IDS, mentre il secondo riporta un incremento della sopravvivenza media di 6 mesi in donne sottoposte a IDS.

Risultati preliminari del terzo studio suggeriscono che quando il primo intervento viene effettuato da un ginecologo oncologo l'IDS non è raccomandata anche quando la citoreduzione non è stata ottimale.

Il debulking di intervallo è raccomandato, se il PS lo permette, quando c'è una evidente risposta alla che-

mioterapia determinata dal CA 125 e dalla diagnostica per immagini.

#### Raccomandazione

C. Nelle pazienti che hanno precedentemente ricevuto una citoriduzione subottimale è raccomandato un debulking chirurgico di intervallo, se il PS lo permette, quando c'è una evidente risposta alla chemioterapia determinata dal CA 125 e dalla diagnostica per immagini.

#### Ricadute

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare un intervento chirurgico alla ricaduta. Un team multidisciplinare dovrebbe decidere quando si può trattare chirurgicamente una recidiva a fronte di un periodo significativo di remissione.

#### Raccomandazione

BPC. Un team multidisciplinare dovrebbe decidere quando si può trattare chirurgicamente una recidiva a fronte di un periodo significativo di remissione.

### 5. Chemioterapia

#### Introduzione

Il carcinoma ovarico è una malattia chemiosensibile; l'uso di una chemioterapia a prima linea subito dopo la chirurgia con schema basato sul platino migliora la prognosi dei pazienti con malattia avanzata. Benchè la maggior parte delle pazienti con carcinoma ovarico raggiunga una risposta alla chemioterapia, la possibilità di ricadere rimane elevata. Venticinque anni di ricerca clinica hanno definito il ruolo di vari agenti chemioterapici nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico avanzato.

#### Tempo della chemioterapia

Uno studio osservazionale indica come l'intervallo dalla chirurgia primaria alla chemioterapia sia un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da progressione. Esiste consenso unanime sull'iniziare la chemioterapia non più tardi di 8 settimane dall'intervento.

#### Raccomandazione

BPC. La chemioterapia dovrebbe essere iniziata non più tardi di 8 settimane dall'intervento.

#### Malattia in stadio precoce

Il trattamento adiuvante sistemico del carcinoma ovarico in stadio precoce (Stadio I FIGO) resta area controversa. La linea guida del *National Institute of Health* (NIH) raccomanda chemioterapia con carboplatino per pazienti con malattia in stadio precoce con fattori di rischio aggiuntivi come: tumori moderatamente o poco differenziati, malattia in stadio IC, compresa rottura chirurgica e istologia a cellule chiare.

Due studi clinici controllati dimostrano un ruolo della chemioterapia adiuvante per malattia in I stadio. Lo studio ICON 1 trovò una riduzione significativa (9%) del rischio di morte e un miglioramento nel periodo libero da ricaduta (17%) per malattia in I stadio nei trattati con chemioterapia adiuvante rispetto ai pazienti osservati dopo sola chirurgia.

Lo studio ACTION 12 trovò differenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza complessiva, ma la sopravvivenza libera da malattia era significativamente migliore in donne che non avevano subito una stadiazione chirurgica adeguata (8%). Nello studio ACTION 1/3 dei pazienti era stadiato ottimamente, mentre nello studio ICON la maggioranza dei pazienti non era ottimamente stadiata. L'analisi dei dati combinati da questi studi ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante con derivati del platino migliora la sopravvivenza globale di un 8% e la sopravvivenza libera da malattia di un 11% a 5 anni.

#### Raccomandazione

B. Carboplatino dovrebbe essere offerto a tutte le pazienti con carcinoma epiteliale ovarico in stadio precoce.

La chemioterapia può non essere somministrata alle pazienti in Stadio FIGO Ia e Ib grado 1 che abbiano ricevuto chirurgia ottimale.

#### Raccomandazione

BPC. La chemioterapia può essere evitata nelle pazienti in Stadio FIGO Ia e Ib grado 1 che abbiano ricevuto chirurgia ottimale.

#### Chemioterapia neoadiuvante

È dibattuta la questione circa il preciso momento in cui la chirurgia e la chemioterapia dovrebbero essere usate in una donna con carcinoma ovarico avanzato. L'approccio usuale è l'intervento in prima istanza. Non vi è evidenza da studi clinici randomizzati sull'uso della chemioterapia neoadiuvante. Nella malattia

avanzata è in corso di valutazione uno studio clinico randomizzato EORTC che compara chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso chirurgia primaria seguita da chemioterapia.

#### Malattia avanzata

Le metanalisi mostrano un beneficio significativo per l'uso del platino.

#### Raccomandazione

A. La chemioterapia di prima linea nel trattamento del carcinoma ovarico epiteliale dovrebbe includere uno schema con platino, sia in combinazione che in monochemioterapia, se non controindicato.

#### Scelta degli agenti a base di platino

I farmaci a base di platino (cisplatino e carboplatino) sono ugualmente efficaci nel trattamento del carcinoma ovarico di tipo epiteliale. Il carboplatino ha un profilo di tossicità più favorevole e, potendosi somministrare a pazienti esterni, è più facile da somministrare del cisplatino. La combinazione di carboplatino e paclitaxel è ugualmente efficace rispetto a cisplatino e paclitaxel in combinazione.

#### Raccomandazione

A. Carboplatino è il derivato del platino di prima scelta, sia in monochemioterapia che in terapia di combinazione.

#### Taxani

Due studi clinici randomizzati supportano l'uso di paclitaxel e cisplatino come una combinazione efficace per il carcinoma ovarico avanzato. L'uso di taxani in terapia di combinazione è diffusa nei Paesi anglosassoni ed è stata raccomandata dal NICE e dal NHS scozzese.

Uno studio successivo ha dimostrato che il carboplatino può sostituirsi al cisplatino.

Beninteso uno studio clinico randomizzato abbia dimostrato che il cisplatino come agente singolo abbia raggiunto sia tassi di risposta equivalenti che sopravvivenza globale uguale alla combinazione di cisplatino e paclitaxel, questo studio è di difficile interpretazione a causa delle diverse possibilità di crossover consentite. Lo studio raccomanda la combinazione con taxani sulla scorta di una ridotta tossicità rispetto al singolo agente cisplatino.

#### Raccomandazione

A. Paclitaxel è raccomandato in terapia di combinazione con platino nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale dopo chirurgia dove il beneficio potenziale supera la tossicità della terapia.

A. Pazienti che scelgono terapie meno tossiche o che sono non suscettibili di terapia con taxani dovrebbero ricevere solo carboplatino come agente singolo.

#### Raccomandazione

BPC. Quando il carboplatino viene usato da solo in terapia di prima linea dovrebbe essere prestata grande attenzione ad ottimizzare la dose del farmaco.

#### Ciclofosfamide

La combinazione di platino e ciclofosfamide si è dimostrata inferiore a platino e taxani in due studi clinici randomizzati. L'uso della ciclofosfamide non offre alcun beneficio clinico rispetto ad altri agenti citotossici comunemente usati nel trattamento del carcinoma ovarico.

#### Raccomandazione

A. La ciclofosfamide non è raccomandata nel trattamento con chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale.

#### Il ruolo delle antracicline

L'aggiunta di doxorubicina al cisplatino e alla ciclofosfamide comporta un piccolo ma significativo vantaggio in sopravvivenza. Lo studio ICON 2 ha mostrato che il carboplatino da solo era ugualmente efficace dello schema CAP (ciclofosfamide, doxorubicina e cisplatino). La metanalisi ha dimostrato che il regime CAP è marginalmente superiore a cisplatino e ciclofosfamide.

Il ruolo delle antracicline nel trattamento di prima linea è incerto. Esse possono essere di beneficio se incorporate in trattamenti di prima linea, ma ulteriori studi sono necessari.

#### Raccomandazione

A. L'uso di antracicline nel trattamento con chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale non è raccomandato al di fuori di studi clinici randomizzati.

## Ripresa di malattia

### Terapia sistemica nel carcinoma ovarico ricorrente

L'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza è marginale per pazienti con malattia ricaduta, particolarmente per quelli con malattia platino-resistente. Poiché l'effetto palliativo della chemioterapia per la malattia ricaduta non è stato testato in uno studio clinico randomizzato contro la miglior terapia di supporto, la grandezza dell'effetto da attribuirsi alla chemioterapia in questi pazienti è sconosciuto.

Uno studio prospettico ha dimostrato che pazienti il cui carcinoma ovarico ricade più di 6 mesi dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia (platino-sensibili) hanno una buona possibilità di rispondere ad ulteriori cicli di chemioterapia palliativa con platino. Pazienti che ricadono entro i 6 mesi dall'ultimo ciclo di chemioterapia (platino-resistenti) hanno una bassa possibilità di risposta ad ulteriori cicli di chemioterapia con platino. Questi pazienti raggiungono una percentuale di risposta dal 10 al 40% ad agenti attivi non contenenti platino.

Uno studio clinico randomizzato ha mostrato che pazienti il cui carcinoma ovarico ricade 12 mesi o più dall'ultimo ciclo di chemioterapia di prima linea con regime contenente platino e che sono ricandidate allo stesso trattamento di combinazione raggiungono un miglioramento significativo (da 6 a 9 mesi di vantaggio) in termini di periodo libero da progressione rispetto ad un trattamento con solo taxani.

Lo studio ICON 4 assegnava donne con carcinoma ovarico ricaduto platino-sensibili ad uno dei due bracci: paclitaxel più un farmaco a base di platino o ad uno schema contenente solo platino. Si evidenziava un 7% di miglioramento in sopravvivenza a 2 anni per le pazienti che ricevevano la combinazione di paclitaxel e platino. La sopravvivenza mediana aumentava di 5 mesi.

Uno studio clinico controllato di paclitaxel verso topotecan (un inibitore delle topoisomerasi) in pazienti con carcinoma ovarico ricaduto trattate con platino dimostrò equivalenza nella percentuale di risposte complessive e nella durata della risposta. Il topotecan dimostrò maggiore mielotossicità.

Uno studio clinico controllato comparò topotecan con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) in coorti di pazienti simili e trovò percentuali di risposta equivalenti, con una sopravvivenza globale lievemente migliore nel gruppo trattato con PLD. Inoltre vi erano un periodo libero da progressione e una sopravvivenza globale migliori per PLD nelle pazienti platino-sensibili che, tuttavia, non si manifestavano nelle platino-resistenti. Il NICE e l'NHS scozzese hanno evidenziato i possibili vantaggi logistici e di costo e per PLD rispetto al topotecan.

Metanalisi di studi osservazionali suggeriscono che il tamoxifene può produrre una risposta in una piccola percentuale di pazienti con carcinoma ovarico ricorrente. Non furono identificati studi randomizzati. Una ricaduta sintomatica platino-resistente (periodo libero da terapia inferiore ai 6 mesi) è meno sensibile alla chemioterapia e gli agenti ottimali devono ancora essere definiti.

#### Raccomandazione

- B. La chemioterapia per il carcinoma ovarico ricorrente dovrebbe essere considerata palliativa e riservata ad una ricaduta sintomatica.
- B. Una ricaduta di carcinoma ovarico sintomatica in pazienti platino-sensibili può essere ritrattata con platino e paclitaxel.
- C. Il tamoxifene dovrebbe essere considerato in pazienti in cui la chemioterapia non è appropriata.

#### Raccomandazione

- PPC. Il trattamento delle pazienti dovrebbe essere discusso con il gruppo multidisciplinare e dove possibile inserire le stesse in studi clinici appropriati.
- BPC. Gli agenti ottimali nella malattia platino-resistente devono ancora essere definiti e il trattamento dovrebbe basarsi sul giudizio dello specialista.
- BPC. Un giudizio clinico cauto dovrebbe essere usato quando si considera l'uso di paclitaxel e platino nelle pazienti con ricaduta di malattia sintomatica platino-sensibili dopo un periodo libero da trattamento di 6-12 mesi.

### Ruolo dell'eritropoietina

L'anemia è comune nel carcinoma ovarico, incidendo nel 50-60% delle pazienti che ricevono chemioterapia. L'anemia può essere trattata efficacemente con trasfusioni di sangue o con l'uso dell'eritropoietina. L'eritropoietina può essere raccomandata come un'alternativa sicura ed efficace per pazienti con anemia che non possono essere trasfusi. Non c'è evidenza che suggerisca che l'eritropoietina sia più efficace della trasfusione di sangue. I benefici in termini di qualità della vita offerti dall'eritropoietina sono inconsistenti.

#### Raccomandazione

B. Se l'eritropoietina è usata per trattare l'anemia dovrebbe essere fatto solo quando il livello emoglobinico è uguale o inferiore a 10 g/dl e la dose non dovrebbe superare 450 unità/kg/settimana.

### Chemioterapia intraperitoneale

Sono riportati due studi clinici randomizzati che investigavano i benefici della chemioterapia intraperitoneale in pazienti con carcinoma ovarico che avevano subito una citoriduzione massimale. Entrambi gli studi riportavano una sopravvivenza migliore nelle pazienti trattate con la terapia intraperitoneale, ma i difetti del disegno in entrambi gli studi mostrano che la terapia intraperitoneale non può ancora essere raccomandata per uso routinario nei casi ottimamente citoridotti. Si attendono i risultati di uno studio del Gruppo Ginecologico Oncologico (GOG) che sta valutando il ruolo della chemioterapia intraperitoneale.

#### Raccomandazione

BPC. La terapia intraperitoneale non dovrebbe essere offerta routinariamente al di fuori di studi clinici.

### Somministrazione della chemioterapia

Fa parte della responsabilità del gruppo di ginecologia oncologica assicurarsi che la chemioterapia sia data in accordo a linee guida e standard riconosciuti.

#### Raccomandazione

D. Il gruppo dovrebbe essere esperto, addestrato nella somministrazione sicura della chemioterapia e coinvolto nello sviluppo e nella valutazione professionale continua.

D. La somministrazione intraospedaliera della chemioterapia dovrebbe avvenire durante la giornata in aree predisposte equipaggiate e pronte ad affrontare emergenze mediche.

#### Raccomandazione

BPC. La chemioterapia dovrebbe essere somministrata in ambienti idonei che incontrano gli standard nazionali.

### Ricaduta

Il trattamento del carcinoma ovarico è usualmente caratterizzato da multipli regimi chemioterapici. I tassi di risposta, specialmente in pazienti platino-resistenti, possono essere bassi e la tossicità associata al trattamento da impattare sulla qualità della vita delle pazienti. Un piccolo studio prospettico di chemioterapia palliativa e qualità della vita indica che pazienti con carcinoma ovarico avanzato e quelle che ricevono prolungati cicli di chemioterapia, riportano un deterioramento della loro qualità della vita. Questi studi di coorte riportano simili evidenze. Tuttavia donne con carcinoma avanzato sono propense a tollerare una ridotta qualità della vita rispetto a minimi vantaggi terapeutici.

#### Raccomandazione

D. Le donne dovrebbero ricevere una sufficiente informazione delle loro possibilità di risposta terapeutica, compresi gli effetti collaterali, cosicché possano formulare una decisione informata se procedere o meno con il trattamento.

D. L'impatto delle tossicità delle chemioterapie sulla qualità della vita delle pazienti deve essere bilanciato rispetto alle loro risposte formulate prima del trattamento.

### 6. Follow-up

Il follow-up delle pazienti trattate per carcinoma ovarico ha il duplice scopo di verifica dello stato di malattia e di valutazione di eventuali complicanze dei trattamenti. La ripresa di malattia interessa prevalentemente la sierosa peritoneale e il retroperitoneo: la sede e la sintomatologia, in genere tardiva, rendono difficile una diagnosi precoce.

Non vi sono studi clinici controllati che definiscano un comportamento standard in questo ambito.

L'assenza di sintomi non è indicativa di una assenza di malattia. Il 40% delle donne con assenza clinica e ultrasonografica di malattia presentava malattia neoplastica al *second look* laparotomico.

Il primo scopo di un follow-up è di riconoscere la ricaduta prima che intervengano sintomi o si deteriori il PS.

Il follow-up deve includere esame clinico, ecografia, CA 125, e indice di rischio di malignità (RMI).

Un incremento del CA 125 di più del doppio del limite predice una ricaduta con una sensibilità dell'86% e un valore predittivo del 95% e si verifica da 2 a 4 mesi prima che si osservi una progressione clinica.

Lo score ha una sensibilità del 90% sulle ricadute come viene definito dal *second look*.

Il CA 125 e lo score hanno un ruolo importante nella malattia presintomatica.

La terapia standard delle ricadute consiste nel controllo della sintomatologia. Se la malattia non è sintomatica il trattamento non comporta nessun beneficio.

Se il follow-up viene effettuato da un gruppo multidisciplinare si riduce il rischio di morte.

**Raccomandazione**

BPC. I pazienti dovrebbero essere seguiti da un team multidisciplinare secondo un protocollo di follow-up prestabilito.

**Indicatori per il monitoraggio**

Raccomandazione da monitorare	Indicatori
<b>C.</b> Se la citoriduzione aggressiva non è possibile, è raccomandabile una citoriduzione ottimale se il performance status lo rende possibile	Pazienti sottoposti a citoriduzione ottimale/ Pazienti non sottoposti a citoriduzione aggressiva
<b>BPC.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lo staging deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali</li> <li>Si dovrebbe procedere a washing peritoneale, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica</li> <li>Dovrebbe essere evitata la rottura della capsula durante l'intervento</li> </ul>	Pazienti sottoposti a washing peritoneale, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica/Pazienti sottoposti a staging laparotomico  Pazienti con rottura della capsula durante l'intervento /Pazienti sottoposti a staging laparotomico
<b>A.</b> La chemioterapia di prima linea nel trattamento del carcinoma ovarico epiteliale dovrebbe includere uno schema con platino, sia in combinazione che in monochemioterapia, se non controindicata	Pazienti riceventi chemioterapia di prima linea con derivato del platino /Totale pazienti riceventi chemioterapia di prima linea
<b>A.</b> La ciclofosfamida non è raccomandata nel trattamento con chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale	Pazienti riceventi chemioterapia di prima linea contenente ciclofosfamida/Totale pazienti riceventi chemioterapia di prima linea
<b>C.</b> L'indice di malignità a punteggio è il metodo di scelta per definire la probabilità che una massa ovarica sia maligna	N. Pazienti sottoposti valutazione diagnostica con RMI score / Pazienti sottoposti ad accertamento chirurgico per massa pelvica



## Percorso diagnostico-terapeutico

Traduzione in percorso diagnostico-terapeutico			
Cosa	Chi	Dove	Come
Sospetto di massa pelvica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMG</li> </ul> Autoriferimento a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecologo di riferimento</li> <li>• Ginecologo del consultorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulatorio MMG</li> <li>• Ambulatorio Consultorio</li> <li>• Ambulatorio Ginecologico</li> </ul>	Invio visita ginecologica (visita prioritaria) ed eventuale CA 125
Sospetto di neoplasia ovarica	Ginecologo Ospedaliero	Ambulatorio Ginecologico Ospedaliero (AGO)	Esame obiettivo, CA 125 ed ecografia pelvica (indice di malignità a punteggio) → si programma intervento prioritario (in relazione allo score)
Laparotomia <ul style="list-style-type: none"> <li>• in caso di neoplasia maligna intervento appropriato</li> <li>• stadiazione adeguata</li> </ul>	Chirurgo ginecologo	Reparto di chirurgia ginecologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lo staging deve essere eseguito con incisione mediana, ispezione e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali</li> <li>• Si dovrebbe procedere a washing peritoneale, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica</li> <li>• Dovrebbe essere evitata la rottura della capsula durante l'intervento</li> </ul>
Eventuale terapia medica	Oncologo medico	Ambulatorio oncologico e/o invio a gruppo multidisciplinare (AGO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visita oncologica post-intervento prioritaria (se PS 0-1 e paziente ambulatoriale)</li> <li>• Consulenza oncologica pre dimissione in caso di paziente con PS ≥ 2 o paziente non dimissibile</li> <li>• AGO</li> </ul>
Follow-up	Oncologo medico	Ambulatorio oncologico	Esame obiettivo, CA 125 ed ecografia pelvica

## Bibliografia

1. Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico. PNLG. Documento di indirizzo. [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)
2. CANCER CARE ONTARIO. *Standards & Guidelines*. [www.cancercare.on.ca/index\\_sitemap.htm](http://www.cancercare.on.ca/index_sitemap.htm)
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Epithelial ovarian cancer*. [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
5. FERRAZZI E. *Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicentric study*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997;10: 192-197.

