

RETE REGIONALE E PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER IL TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA OVARICA

Documento a cura del Gruppo di Lavoro costituito con determinazione del Direttore Generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 18384 del 12 11 2018

INDICE

PREMESSA	1
DATI REGIONALI	2
MODELLO ORGANIZZATIVO DI RETE	4
I NODI DELLA RETE REGIONALE E LE RELATIVE FUNZIONI	4
MODALITA' D'INVIO ALLA DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE	6
IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI CHE OPERANO COME STRUTTURE DI I, II E III LIVELLO	6
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO	8
ACCESSO	8
DIAGNOSI	8
TERAPIA	9
RICERCA E FORMAZIONE	21
Attività di ricerca	21
Formazione	21
ASSOCIAZIONI DELLE PAZIENTI	22
INDICATORI DI RIFERIMENTO	23
BIBLIOGRAFIA	25
ALLEGATO 1	27
ALLEGATO 2	28

PREMESSA

Il tumore ovarico rappresenta la neoplasia ginecologica con la più alta incidenza di mortalità. L'80-90% dei tumori ovarici insorge in donne di età compresa fra 20 e 65 anni. L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America. Nei paesi africani e nel sud-est asiatico si osservano meno di 2 nuovi casi/anno per 100.000 donne, mentre in Europa e nel Nord America si registrano 15 nuovi casi/anno per 100.000 donne.

La prevalenza di questa neoplasia è rimasta stabile negli ultimi decenni intorno al 3%, mentre la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 38% nel periodo 1990 -1994 al 41% nel periodo 2000-2004.

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali BRCA in oltre il 10% dei casi, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio.

In questa patologia l'approccio chirurgico riveste un ruolo fondamentale sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia. Una corretta gestione chirurgica della paziente con tumore maligno dell'ovaio garantisce una migliore sopravvivenza, considerato che l'atto chirurgico è oggi un fattore determinante per la prognosi di questa patologia (1).

Recentemente dati di letteratura hanno mostrato una associazione positiva tra volumi di attività chirurgica per tumore ovarico delle strutture ed esiti clinici, indicando che le pazienti affette da carcinoma ovarico trattate in Centri ad alto volume presentano le sopravvivenze migliori (2-4).

L'obiettivo del trattamento chirurgico è quello di ottenere la massima citoreduzione di tutta la malattia addomino-pelvica. Vari studi hanno evidenziato che il residuo tumorale post-chirurgico rappresenta uno dei fattori prognostici principali, per cui la resezione completa di tutta la malattia visibile costituisce la finalità dell'atto chirurgico. L'esecuzione di un intervento chirurgico incompleto (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere evitato.

Data la complessità e l'importanza della chirurgia, la valutazione di inoperabilità deve essere fatta in centri esperti di Ginecologia Oncologica e da operatori con adeguata esperienza, come attestato dalle evidenze scientifiche che hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza e del tasso di citoreduzione primaria nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in centri di riferimento (5).

Nel 2011 in regione Emilia-Romagna un gruppo di lavoro multidisciplinare, sulla base delle migliori evidenze scientifiche fino ad allora esistenti, ha definito un documento dal titolo "Linee guida per la diagnosi e la terapia del carcinoma dell'ovaio", con l'intento di mettere a disposizione degli operatori sanitari aziendali una guida per la pratica clinica e un riferimento per la rimodulazione degli assetti organizzativi per la gestione del carcinoma ovarico (6).

Successivamente, la DGR 2040/2015 di riorganizzazione della rete ospedaliera, in applicazione del Decreto Ministeriale n.70/2015, ha affidato la ridefinizione delle reti di interesse regionale, come l'oncologia, ad appositi gruppi di professionisti e la DGR 1907/2017, di istituzione della Cabina di regia regionale per le attività di programmazione delle discipline di rilievo regionale, ha previsto un'evoluzione del sistema H&S (Hub and Spoke) verso lo sviluppo di un sistema maggiormente articolato nella sua fase "ascendente" (multilivello) e di modalità integrative per la produzione di

servizi e di prestazioni intermedie, che entrano nei percorsi di nodi diversi della stessa rete, attraverso la creazione di “piattaforme produttive” al servizio dell’intera rete clinica.

La DGR 972/2018 ha, infine, istituito l’Organismo di Coordinamento della Rete Oncologica e OncoEmatologica con funzioni strategiche di governo della rete, tecnico-scientifiche e di programmazione dell’innovazione e della ricerca scientifica.

Ai sensi dell’Art. 40 della L.R. 43/2001, della DGR 2040/2015 e della DGR 972/2018, con Determina del Direttore generale Cura della Persona, Salute e Welfare n. 18384 del 12/11/2018 è stato istituito il “Gruppo di lavoro per la definizione della rete e del percorso diagnostico terapeutico regionale per il trattamento della neoplasia ovarica” con l’obiettivo di definire una proposta di organizzazione della rete per il trattamento del tumore ovarico, comprendente i protocolli operativi per le interfacce collaborative tra centri e i criteri di qualità e sicurezza per pazienti e operatori, e di rivedere il percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con tumore ovarico assicurandone un approccio multidisciplinare, integrato e di continuità assistenziale.

DATI REGIONALI

In Emilia-Romagna il carcinoma ovarico ha un tasso grezzo di incidenza intorno a 17-18 casi su 100.000 donne, per cui è prevedibile l’insorgenza di circa 400-450 nuovi casi per anno. Il trend di incidenza appare in diminuzione, in linea con il dato nazionale. Si tratta, quindi, di una neoplasia non particolarmente frequente (3% dei tumori femminili), ma a prognosi severa, dal momento che nel 75-80% dei casi la diagnosi avviene in fase avanzata, già in presenza di carcinosi peritoneale (Stadio FIGO III-IV). La sopravvivenza media a 5 anni (circa il 40%, come già ricordato) varia in funzione dello stadio di presentazione, dal 75% nello Stadio I al 17-20% nello Stadio IV, e dell’età, dal 73% nelle donne 15-44 anni al 17% nelle over 75.

Trattandosi di quadri clinici ad esito infausto spesso nel breve periodo, allontanandosi dal momento della diagnosi, la sopravvivenza a 5 anni aumenta notevolmente nel medio-lungo periodo, passando dal 53% dopo un anno dalla diagnosi, al 73% dopo 5 anni. La sopravvivenza complessiva a 10 anni è stimata intorno al 30% (7).

L’analisi della casistica regionale per gli anni 2017 e 2018 mostra una importante dispersione degli interventi chirurgici effettuati per il tumore dell’ovaio, rappresentata nella tabella sottostante.

Ospedale di intervento	2017	2018
AOSPU BO	80	83
IRCCS REGGIO EMILIA	36	31
AOSPU PR	19	37
RIMINI	27	26
FORLI'	18	12
AOSPU FE	13	15
AOSPU MO	6	18
MAGGIORE	8	16
RAVENNA	12	10
PIACENZA	7	9
CARPI	5	8
SASSUOLO S.P.A.	5	5
FIDENZA	8	1
CESENA	1	4
GUASTALLA	1	3
BENTIVOGLIO	2	2
IMOLA	3	1
CENTO	1	2
LUGO	2	0
BORGIO VAL DI TARO	2	0
MIRANDOLA	2	0
FAENZA	1	0
Totale PUBBLICO RER	259	283
Totale PRIVATO ACC RER	10	14

Il tasso di ospedalizzazione per chirurgia ovarica (per 100.000 ab) è mostrato nella tabella sottostante.

Azienda USL di residenza	2017			2018*	
	casi	% mob pass	TO	casi	TO
PIACENZA	24	58,3	16,3	26	18,0
PARMA	28	3,6	12,1	40	17,5
REGGIO EMILIA	31	6,3	11,4	34	12,6
MODENA	34	25,7	9,5	48	13,5
BOLOGNA	48	2,1	10,5	53	11,6
IMOLA	6	0,0	8,7	11	16,0
FERRARA	23	8,7	12,7	23	12,8
ROMAGNA	71	11,3	12,2	66	11,5
Totale	265	13,9	11,6	303	13,2

* mobilità passiva stimata sulla base del 2017

MODELLO ORGANIZZATIVO DI RETE

In questi anni, l'organizzazione a rete si è progressivamente diffusa e consolidata nei sistemi sanitari come una strategia per migliorare la qualità delle cure, ottimizzare la gestione delle risorse, diffondere conoscenze, condividere best-practice e competenze. Particolarmente nell'ambito oncologico, sempre più caratterizzato da continue innovazioni a crescente impatto economico, la rete assistenziale deve essere strutturata in livelli di assistenza basati su diversi gradi di competenza, tutti in grado di porre il sospetto diagnostico o diagnosticare la patologia, indirizzare le pazienti ad un corretto trattamento laddove sia garantito e, infine, assicurare un follow-up a lungo termine nelle sedi adeguate, possibilmente più prossime al domicilio.

I diversi nodi della rete saranno collegati tra loro attraverso definite interfacce che dovranno essere validate da protocolli operativi di collaborazione e momenti di confronto continuo. Va promosso il ricorso al ruolo sempre attuale dell'audit clinico, inteso come processo di miglioramento della qualità delle cure attraverso un'analisi sistematica dell'assistenza rispetto a criteri espliciti e l'implementazione del cambiamento.

Le modalità lavorative devono essere improntate alla multidisciplinarietà per favorire l'integrazione dei professionisti e la definizione della migliore strategia terapeutica e del più appropriato livello di assistenza sulla base della gravità clinica/bisogni assistenziali della paziente.

Le indicazioni regionali, contenute nel presente documento devono essere declinate a livello locale attraverso la definizione di PDTA specifici a livello territoriale.

I NODI DELLA RETE REGIONALE E LE RELATIVE FUNZIONI

CENTRI OSPEDALIERI DI I LIVELLO

Il centro di I livello è rappresentato da tutti gli ospedali dotati di servizio di ginecologia con disponibilità di accesso alla diagnostica ecografica di II livello e deve operare all'interno di un percorso di collaborazione con il centro di II livello di riferimento.

Il centro di I livello è abilitato a tutte le procedure diagnostiche clinico-strumentali per caratterizzare il rischio di una massa annessiale, è autorizzato al trattamento chirurgico delle masse annessiali con caratteristiche di benignità e **deve inviare ai centri di II livello le pazienti con rischio neoplastico**.

Presso il centro di I livello può essere assicurato il trattamento oncologico medico a completamento della strategia terapeutica in accordo col centro Hub di riferimento.

CENTRI OSPEDALIERI DI II LIVELLO

Il centro di II livello ha il compito di prendere in carico la paziente inviata dal centro di I livello per la rivalutazione del rischio di malignità, di completare l'iter diagnostico, attivare il gruppo multidisciplinare per la discussione della strategia terapeutica e procedere al trattamento chirurgico qualora indicato. Oltre al ginecologo oncologo, il team multidisciplinare comprende l'oncologo medico, il radioterapista, il genetista e l'anatomo-patologo. In casi ad elevata complessità clinica potrà essere richiesto il supporto professionale di altre specialità "on demand" come urologo, chirurgo generale, radiologo, chirurgo toracico e altri professionisti definiti in base alle esigenze.

Il centro deve possedere specifiche competenze nella gestione dei tumori genitali femminili con disponibilità in sede dei servizi di Terapia Intensiva post-operatoria, di Anatomia Patologica con possibilità di esame istologico al congelatore (estemporanea) e di professionisti altamente specializzati per coadiuvare durante gli interventi (chirurgo epatico o addominale, chirurgo vascolare, urologo) (8).

La rete regionale prevede la presenza di quattro centri di II livello. Due sono situati nell'Area Vasta Emilia Nord (Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma e Ospedale di Reggio Emilia-IRCCS), uno nell'Ausl Romagna e per quanto riguarda l'Area Vasta Emilia Centro (AVEC) le funzioni di II livello sono svolte dall'AOU S. Orsola di Bologna, che rappresenta anche l'unico centro regionale di III livello.

Il centro ospedaliero di II livello, oltre ai requisiti previsti per il centro di I livello, deve possedere (8):

- Chirurgo ginecologo dotato di competenze di chirurgia laparotomica avanzata (chirurgia intestinale, chirurgia urologica, gestione delle principali complicanze, ecc.) con particolare riferimento al trattamento della neoplasia ovarica (chirurgia del peritoneo);
- Due operatori chirurgici con attività dedicata almeno all'50% dell'intero tempo lavorativo;
- Gestione multidisciplinare dei casi;
- Radiologo esperto con competenze nell'esecuzione di indagini radiologiche di II livello (es. RM);
- Anatomo-patologo con competenze specifiche in oncologia ginecologica (gineco-patologo).

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE (CENTRO DI III LIVELLO)

Questo centro rappresenta il riferimento per l'intera rete regionale per il trattamento chirurgico dei casi più complessi, inviati direttamente dai centri di I livello o dai centri di II livello dopo discussione multidisciplinare. Contemporaneamente, svolge le funzioni di centro di II livello per l'area vasta di riferimento e di centro di I livello per il proprio bacino di utenza.

Con DGR 2113/2017 è stato individuato il Centro di riferimento regionale per il trattamento della neoplasia ovarica presso la Ginecologia Oncologica dell'Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna. Le funzioni ad esso assegnate, svolte in collaborazione con le altre componenti del team multidisciplinare del centro di terzo livello, consistono, oltre all'attività locale di integrazione delle diverse professionalità afferenti al Centro, nel sviluppare la rete clinica regionale, prevedendo modalità di interfaccia con gli altri centri; nel promuovere ed anche coordinare la didattica e la ricerca nel settore specifico sia in ambito medico, sia chirurgico e diagnostico; nel definire il percorso diagnostico-terapeutico e i protocolli condivisi a livello di rete volti ad una gestione appropriata delle diverse fasi di malattia e di diversi aspetti come l'accesso a tecnologie innovative; nel promuovere valutazioni multidisciplinari dei casi finalizzate a definire le più appropriate scelte terapeutiche; nel promuovere attività di audit clinico anche integrato tra i diversi centri della rete.

Le condizioni per l'invio al centro di riferimento regionale riguardano tutti i casi considerati inoperabili, i portatori di recidiva platino sensibile, le patologie ovariche rare e il *fertility sparing* che devono essere sottoposte a discussione durante il meeting multidisciplinare del Centro di riferimento regionale corredati da preparati istologici e filmati riguardanti l'atto chirurgico.

Il centro di riferimento regionale garantisce il follow-up dei casi complessi.

In regione Emilia-Romagna sono presenti numerosi centri che operano anche casistiche molto piccole, inferiori ai 10 casi (9 strutture).

I centri di II livello pubblici dovranno organizzarsi in piattaforme produttive, a cui i professionisti dei centri di I livello, situati nel bacino territoriale di appartenenza, possono fare riferimento con la costituzione di "equipages" integrate. Gli operatori dei centri di I livello possono così partecipare all'attività chirurgica presso i centri di II e III livello.

A tutti i centri si raccomanda di definire protocolli operativi contenenti i criteri di invio al centro di riferimento delle pazienti con sospetta massa annessiale o diagnosi di tumore ovarico che necessitino di completamento dell'intervento chirurgico. Parimenti, dovranno essere definiti protocolli operativi per l'invio della paziente dal centro di II o di III livello al centro di I livello per l'effettuazione del trattamento medico.

Il centro di riferimento regionale (III livello) dovrà predisporre un protocollo operativo per le indicazioni definite nello specifico paragrafo e per il coordinamento delle attività ad esso messe in capo (DGR 2113/2017).

MODALITA' D'INVIO ALLA DISCUSSIONE MULTIDISCIPLINARE

Tutte le Unità di Ginecologia e di Oncologia medica della Regione Emilia-Romagna potranno adire ad un incontro collegiale con i centri sovraordinati secondo le modalità seguenti:

- Caso tipo 1: sospetto tumore ovarico in fase iniziale o avanzata:
 - La paziente deve aver eseguito e possedere:
 1. referto di recente ecografia pelvica transvaginale
 2. valore di recente dosaggio ematico CA125
 3. referto e dischetto di recente TAC toraco-addomino-pelvica con mdc

- Caso tipo 2: tumore ovarico già sottoposto a chirurgia diagnostica (biopsia/ annessiectomia):
 - L'invio deve avvenire entro 15 giorni dalla diagnosi
 - Il caso da discutere deve essere correlato da:
 1. referto istologico
 2. valore di recente dosaggio ematico CA125
 3. referto e dischetto di recente TAC toraco-addomino-pelvica con mdc
 4. descrizione dell'intervento chirurgico con iconografia
 5. eventuale accompagnamento con preparati istologici per riletture (mandatorio negli istotipi rari)

IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI CHE OPERANO COME STRUTTURE DI I, II E III LIVELLO

AVEN

Provincia di Piacenza:

Centro di I livello: Ospedale di Piacenza

Provincia di Parma:

Centro di I livello: Ospedale di Fidenza

Centro di II livello: Azienda ospedaliero-universitaria di Parma

Provincia di Reggio Emilia:

Centri di I livello: Ospedali di Guastalla, Scandiano e Montecchio Emilia

Centro di II livello: Ospedale di Reggio Emilia-IRCCS

Provincia di Modena:

Centri di I livello: Azienda ospedaliero-universitaria di Modena, Ospedali di Carpi, Sassuolo, Mirandola

AVEC

Provincia di Bologna

Centri di I livello: Ospedale Maggiore, Bentivoglio, Imola

Centro di II e III livello: Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

Provincia di Ferrara

Centri di I livello: Azienda ospedaliero-universitaria di Ferrara, Ospedali di Cento e Delta

AUSL di ROMAGNA

l'Azienda USL della Romagna definirà una rete di offerta coordinata come previsto nel presente documento, che tenga conto dei principi, degli standard e dei livelli di offerta definiti, sottoponendola alla valutazione di congruità da parte della Direzione Generale Cura della Persona Salute e Welfare.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

ACCESSO

L'accesso al percorso clinico-assistenziale inizia con la formulazione del primo sospetto clinico di massa annessiale da parte del ginecologo del Consultorio/ambulatorio ospedaliero o privato di fiducia, del MMG o di altro specialista, con successivo invio della paziente all'ambulatorio ginecologico competente per l'area territoriale (Centro di I e II livello). A tal proposito dovranno essere previsti percorsi interni di invio delle pazienti, declinati a livello locale nell'ambito degli specifici PDTA territoriali.

DIAGNOSI

Tutte le pazienti con massa annessiale devono eseguire un'**ecografia pelvica transvaginale** completata da un'estensione addominale. Tutte le masse devono essere classificate secondo i criteri IOTA (9). Il referto ecografico dovrà specificare il tipo e il contenuto della cisti, la presenza e la dimensione di strutture solide o papillari o irregolarità di parete, la vascolarizzazione, la presenza di coni d'ombra e ascite.

Il dosaggio del marker tumorale CA 125 deve accompagnare il riscontro ecografico di massa annessiale sospetta. Si suggerisce di integrare anche con il dosaggio del CA 19.9 e il CEA per escludere metastasi da patologie gastroenteriche.

Il dosaggio dei marcatori come screening della popolazione in assenza di masse annessiali è da proscrivere.

Qualora l'indagine ecografica sia effettuata in un centro territoriale non di I livello, si raccomanda di stimare sempre il rischio della massa annessiale attraverso le "simple rules" (SR) (10) e, in caso di sospetta malignità, inviare al centro di riferimento della rete.

Le masse annessiali, mediante l'applicazione delle SR, possono essere classificate in benigne, maligne e inconclusive. La massa classificata come benigna può essere gestita in maniera conservativa o chirurgica, non necessita di centralizzazione ed esula da questo percorso. Le masse con caratteristiche di malignità dovranno essere inviate nel più breve tempo possibile ad un centro di II livello di riferimento per le cure del caso. Le masse con esito inconclusivo alla valutazione con le SR dovranno essere inviate ad una valutazione ecografica di II livello che ne stabilirà la categoria di rischio o in alternativa al centro di II livello di riferimento.

L'esecuzione di un'ecografia di II livello richiede la presenza di un operatore con comprovata esperienza nel settore, documentata da almeno 2.000 ecografie ginecologiche, e che eventualmente abbia effettuato un training certificato (11-12), al fine di stabilire il rischio neoplastico secondo i criteri IOTA e il pattern recognition (13).

In caso di conferma di sospetto neoplastico tutte le pazienti devono eseguire una **TAC toraco-addomino-pelvica** con mezzo di contrasto nel più breve tempo possibile dall'ecografia. Essa si prefigge di valutare:

- la diffusione endoperitoneale della sospetta neoplasia ovarica (*omental cake*, ispessimenti peritoneali, versamento addominale);
- il retroperitoneo (linfadenopatie, stenosi ureterale)
- l'eventuale diffusione toracica della malattia (ispessimenti/noduli pleurici e mediastinici; noduli parenchimali).

Alle indagini radiologiche va associata l'analisi dei **markers tumorali** come il CA125. In caso di sospetto di particolare lesione si consiglia il dosaggio di ulteriori markers (CA19.9 per casi sospetti mucinosi; inibina, alfa-feto proteina, beta-HCG in caso di sospetto di tumori non epiteliali).

A seguito dell'iter diagnostico, tutti i casi sono definiti come sospetti per tumori ovarici iniziali o sospetti per tumori ovarici avanzati.

La **laparoscopia diagnostica** per la diagnosi e il giudizio di operabilità va eseguita solo presso i centri di II livello.

Tempistica. L'iter diagnostico comprensivo delle indagini di imaging e di laboratorio dovrebbe concludersi preferibilmente nei 15 giorni antecedenti la presa in carico da parte del centro di II livello.

TERAPIA

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico del carcinoma ovarico viene effettuato essenzialmente per via laparotomica. La tecnica laparoscopica può trovare una recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatura chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoreducibilità ottimale.

L'intervento chirurgico deve essere effettuato entro i tempi definiti dalla normativa nazionale e regionale (DGR 272/2017).

Nel percorso assistenziale di queste pazienti si individuano tre possibili scenari:

1. Il trattamento del tumore ovarico in stadio iniziale
2. Il trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato (in up-front)
3. Il trattamento del tumore ovarico dopo chemioterapia neoadiuvante (IDS, interval debulking surgery)

1. IL TRATTAMENTO DEL TUMORE OVARICO IN STADIO INIZIALE

I **criteri di inclusione** sono rappresentati dai seguenti elementi:

- paziente con massa annessiale sospetta per neoplasia ovarica (tramite valutazione ecografica);
- assenza di versamento pelvico e/o addominale (tramite valutazione ecografica e TC);
- assenza di impianti peritoneali (tramite valutazione TC).

Il trattamento del carcinoma ovarico in stadio iniziale dovrà essere eseguito solo nei centri di II e III livello individuati per il trattamento del tumore ovarico.

Come prima fase del trattamento chirurgico tutte le pazienti devono essere sottoposte a laparoscopia diagnostica, fatta eccezione per casi particolari (es. masse con dimensioni superiori alla linea ombelicale; pazienti plurioperate o controindicazioni anestesologiche).

Al momento dell'esplorazione laparoscopica devono essere valutate:

1. caratteristiche della massa (superficie; rapporti con gli altri organi, possibilità di rimozione senza rischi di disseminazione neoplastica e di rottura della cisti);

2. presenza di lesioni sospette per secondarismi in tutti i quadranti addominali (con descrizione accurata di ogni superficie addominale, comprese le anse intestinali, riportata nel referto operatorio), utilizzando in presenza di impianti neoplastici il Peritoneal Cancer Index (PCI) (14).

In caso di operabilità si può procedere all'asportazione della massa/annesso per via laparoscopica o laparotomica in base alle caratteristiche della massa. In caso di intervento laparoscopico l'uso dell'*endobag* è mandatorio. Si consiglia fortemente l'allargamento di una delle brecche laparoscopiche, al fine di non alterare le caratteristiche anatomiche della massa che impedirebbero una corretta valutazione patologica in termini di infiltrazione e presenza/assenza di malattia sulla superficie.

In caso di conferma di neoplasia ovarica maligna all'esame "estemporaneo", l'intervento può essere completato per via laparoscopica o laparotomica comprendendo: annessiectomia controlaterale, isterectomia totale, linfadenectomia pelvica e paraortica fino alla vena renale sinistra, omentectomia infracolica, biopsie peritoneali in tutti i quadranti (almeno 4) e biopsia del peritoneo del meso ileale. Ogni lesione sospetta o non classificabile deve essere sottoposta a biopsia.

L'approccio standard per lo staging chirurgico riconosciuto dalle linee guida correnti è la chirurgia laparotomica per la maggiore accuratezza dell'esplorazione dell'intera cavità addominale e per il minor rischio di rottura delle masse. La rottura di un tumore intatto, infatti, altera lo stadio FIGO e la prognosi (15).

La stadiazione del presunto primo stadio di malattia deve riportare le caratteristiche della capsula. Lo stadio T1a prevede "capsula intatta". Qualora la capsula giunga al patologo non intatta, per una corretta stadiazione è indispensabile che venga chiaramente indicato nella richiesta (o con allegato atto operatorio) il tipo di procedura chirurgica e le operazioni condotte sulla lesione in esame.

Si definiscono tre situazioni:

1. capsula giunta aperta con apertura coerente a svuotamento dopo posizionamento in *endobag* (**pT1a**);
2. capsula giunta aperta in assenza di correlazione con la procedura chirurgica (IC2) o riferito *surgical spill* (IC1) (**pT1c1**);
3. capsula frammentata (**pTX**).

In caso di **diagnosi intraoperatoria accidentale** di carcinoma ovarico in centri di I livello, una volta ottenuta la diagnosi di tumore maligno dell'ovaio, è consigliato eseguire esclusivamente l'annessiectomia con la massa neoplastica e programmare un secondo step chirurgico di ristadiatione con invio della paziente al centro di II livello di riferimento nel minor tempo possibile dal referto conclusivo.

In presenza di noduli neoplastici peritoneali sospetti per diffusione di malattia, va effettuata una valutazione intraoperatoria della operabilità per raggiungere la citoriduzione chirurgica con residuo macroscopico assente. In caso di possibilità di citoriduzione la paziente può essere sottoposta immediatamente a chirurgia radicale solo se si tratta di centro di II livello.

Un elemento di grande importanza è rappresentato dalla descrizione del **report operatorio** che deve comprendere:

- l'identificazione della sede dei noduli (in base al PCI), una grossolana stima delle loro dimensioni e, se presente, la descrizione della loro confluenza in placche con la stima della placca di dimensioni maggiori;

- la descrizione dell'intestino tenue e del suo meso, del colon in toto fino al Douglas, della cupola diaframmatica destra e sinistra, dell'ilo epatico e della superficie dello stomaco, dell'omento e se possibile anche della milza;
- la mancata esplorazione di aree per aderenze.

A corredo del report, la documentazione iconografica deve comprendere almeno due foto dell'ileo e del meso ileale in due punti diversi che testimoniano lo svolgimento delle anse, una foto delle cupole diaframmatiche destra e sinistra, foto del ceco, del Douglas e della superficie gastrica. In alternativa alle foto è possibile documentare con filmato la carcinosi con particolare attenzione alle aree precedentemente menzionate.

Chirurgia di ristadiazione

La ristadiazione chirurgica si applica a tutte le pazienti che hanno eseguito la chirurgia di annessiectomia con diagnosi di carcinoma ovarico in un centro di I livello e che devono essere inviate al centro di II livello di riferimento per completare l'intervento chirurgico. La chirurgia deve essere eseguita da un operatore esperto che assicuri un basso rischio di complicanze (8).

La ristadiazione può essere eseguita per via laparoscopica, poiché il tumore iniziale è già stato rimosso e non esiste rischio di rottura, qualora si confermi l'assenza di malattia extra-ovarica e tutti i quadranti addominali siano esplorabili, comprese le cupole diaframmatiche e il recesso di Morrison.

La chirurgia prevede l'effettuazione di isterectomia, linfadenectomia pelvica e lomboaortica al di sotto della vena renale, omentectomia infracolica e le biopsie peritoneali stadiative (16).

2. IL TRATTAMENTO DEL TUMORE OVARICO IN STADIO AVANZATO

I criteri di inclusione sono rappresentati dai seguenti elementi:

- paziente con massa annessiale sospetta per neoplasia ovarica (tramite valutazione ecografica);
- presenza di versamento pelvico e/o addominale (tramite valutazione ecografica e TC);
- presenza di impianti peritoneali (tramite valutazione TC).

Tutte le pazienti devono essere sottoposte a laparoscopia diagnostica come prima fase dell'intervento.

Al momento dell'esplorazione laparoscopica devono essere valutate:

1. caratteristiche della massa
2. lesioni secondarie in tutti i quadranti addominali (con descrizione accurata di ogni superficie addominale, comprese le anse intestinali, riportata nel referto operatorio), utilizzando il PCI nel caso di impianti neoplastici (14).

L'intervento può essere completato immediatamente o in un secondo momento per via laparotomica con lo scopo di giungere ad un residuo neoplastico post-operatorio assente. La chirurgia può essere standard, radicale o sovraradicale (17). Quest'ultima prevede un supporto anestesilogico peri-operatorio dedicato (*recovery room*/terapia intensiva post-operatoria) che va adeguatamente programmato prima dell'intervento stesso. Nello specifico, le tre tecniche si differenziano per l'estensione della procedura chirurgica e precisamente:

- *debulking* standard (stimata in circa il 24% dei casi) comprende isterectomia extrafasciale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica, linfadenectomia pelvica e paraortica;

- *debulking* radicale (stimata in circa il 57% dei casi) comprende chirurgia standard più isterectomia radicale, e/o resezione intestinale, e/o resezione del ligamento gastrocolico;
- *debulking* sovraradicale (stimata in circa il 19% dei casi) comprende chirurgia standard e radicale più resezione combinata di piccolo e grande intestino, e/o splenectomia, e/o resezione del diaframma, e/o resezione epatica, e/o pelvectomia.

La diffusione della malattia deve essere descritta adeguatamente nel report operatorio e standardizzato anche con l'applicazione dello score PCI. In caso di residuo di malattia al termine dell'intervento, le lesioni devono essere riportate nel report chirurgico con descrizione del numero, dimensioni e topografia.

La qualità della chirurgia sarà valutata in base agli indicatori di qualità proposti dalla Società Europea di Oncologia Ginecologica (ESGO) (**Allegato 1**).

Dopo esplorazione del retroperitoneo, la linfadenectomia deve essere eseguita per rimuovere i linfonodi sospetti (aumentati di volume: bulky). Ciò per ridurre le possibili complicanze e i ritardi della chemioterapia.

3. IL TRATTAMENTO DEL TUMORE OVARICO DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE (IDS, INTERVAL DEBULKING SURGERY)

Le pazienti giudicate non citoriducibili in maniera ottimale in prima istanza sono candidate a chemioterapia neoadiuvante per 3 cicli, al termine dei quali verrà effettuata una rivalutazione chirurgica preceduta da dosaggio CA 125 e TC toraco-addomino-pelvica con mdc.

L'oncologo deve comunicare al centro di II livello di riferimento la data del secondo ciclo di chemioterapia in modo da consentire la programmazione dell'intervento.

In caso di mancata risposta alla chemioterapia (malattia stabile o progressione di malattia) la paziente continua con la chemioterapia o sarà indirizzata verso le cure palliative a seconda delle condizioni cliniche della paziente.

In caso di riduzione del marcatore e risposta radiologica la paziente sarà candidata ad una laparoscopia diagnostica per giudicare la citoriducibilità.

In caso di citoriducibilità, l'intervento può essere completato immediatamente o in un secondo momento per via laparotomica con lo scopo di giungere ad un residuo neoplastico post-operatorio assente. Le tecniche chirurgiche (standard, radicale o sovraradicale), l'approccio alla diffusione della malattia, al residuo di malattia al termine dell'intervento e al monitoraggio con indicatori di qualità sono state descritte in precedenza.

In alcuni casi si può proporre di associare la chirurgia con assenza di residuo tumorale alla chemioterapia intraoperatoria intraperitoneale ipertermica (HIPEC). Questo approccio va oggi considerato sperimentale ed offerto solo nell'ambito di protocolli di studio nelle pazienti affette da stadi avanzati (carcinosi), in condizioni psicofisiche adeguate e con criteri chirurgici di adeguata resecabilità completa (*debulking*) (5).

REFERTO ISTOLOGICO

Criteri di qualità

Il corretto inquadramento diagnostico anatomo-patologico ha un ruolo chiave all'interno del team multidisciplinare, in quanto da una puntuale diagnosi isto-patologica dipende la correttezza di tutto

l'iter terapeutico. I laboratori di anatomia patologica dei centri di II e III livello devono rispondere a precisi criteri di qualità e *clinical competence*.

Il carcinoma ovarico non è una malattia omogenea, ma piuttosto un gruppo di neoplasie ciascuna con diversa morfologia e comportamento biologico.

La diagnosi anatomico-patologica deve comprendere la **classificazione** (secondo l'Organizzazione mondiale della sanità - WHO ultima versione) e la **stadiazione** dei tumori (secondo FIGO).

La maggior parte delle neoplasie è di tipo **epiteliale maligno** e costituiscono la categoria di gran lunga più frequente comprendendo il 75% di tutti i tumori ovarici e il 90-95% di quelli maligni. Sulla base della più recente classificazione WHO 2014 si distinguono almeno 5 tipi principali di carcinoma ovarico:

1. carcinoma sieroso ad alto grado [70%];
2. carcinoma endometriode [10%];
3. carcinoma a cellule chiare [10%];
4. carcinoma mucinoso [3%];
5. carcinoma sieroso a basso grado [$< 5\%$].

I tumori ovarici borderline (BOT) costituiscono il 15-20% delle neoplasie epiteliali ovariche, da cui si differenziano per la distribuzione degli istotipi tumorali (sieroso, mucinoso intestinale e sieromucinoso, endometriode e cellule chiare sec. WHO 2014), la prognosi eccellente, il basso stadio FIGO (il 75% diagnosticato in stadio I).

Infine, si segnalano **tumori a cellule germinali maligni**, molto meno comuni i disgerminomi, tumori del sacco vitellino, e teratomi immaturi [3% dei tumori ovarici] e **tumori stromali-sex cord** (1% -2%, principalmente tumori a cellule della granulosa).

La diagnosi deve sinteticamente riassumere i dati utili per la programmazione prognostico-terapeutica e, in particolare, deve comprendere:

1. tipo istologico del tumore
2. grado di differenziazione
3. sito di origine della neoplasia
4. presenza di microinvasione/interessamento capsula o superficie ovarica
5. impianti/infiltrazione di altri organi o apparati
6. fattori di rischio prognostici maggiormente significativi
7. stadiazione pTNM (FIGO)
8. score di regressione tumorale sec. CRS (Boehm) in caso di terapia neoadiuvante.

Tempistica di erogazione

Il referto istologico completo, che deve tenere conto della complessità sopra ricordata, dovrebbe essere disponibile entro 15-20 giorni dall'intervento chirurgico, così da consentire l'inizio della terapia adiuvante entro 4-5 settimane dall'intervento stesso.

TEST BRCA

Criteri di qualità e tempistica di erogazione

La necessità di modulare la terapia medica con l'impiego di inibitori PARP già dalla prima linea, sulla base dello stato BRCA, rende necessario avere a disposizione il dato sulla presenza di mutazione patogenetica di BRCA entro 6-8 settimane dall'intervento, momento in cui si deciderà se associare bevacizumab alla chemioterapia o se proseguire senza terapia antiangiogenetica per impiegare olaparib come mantenimento.

Sebbene questa strategia potrebbe cambiare a breve (v. studi PRIMA e PAOLA-1 nel capitolo della terapia medica), l'importanza della determinazione dello stato BRCA non è in discussione, sia per le informazioni prognostiche che ne derivano (e che potrebbero in futuro condizionare la terapia chirurgica stessa), sia per l'informazione in termini di applicazione di strategie di prevenzione di altri tumori per la paziente stessa e per i familiari. Di conseguenza, la tempistica individuata per l'effettuazione del test andrà comunque rispettata.

Oggi si preferisce partire dalla determinazione dello stato BRCA sul tessuto tumorale (test somatico) riservando il test germinale alle sole pazienti con test somatico positivo. Per l'approfondimento di questi aspetti, per gli aspetti tecnici sulla determinazione dello stato BRCA e per le caratteristiche di qualità dei laboratori autorizzati alla determinazione dello stato BRCA (nonché delle altre alterazioni genetiche di interesse) si rimanda al documento regionale per il monitoraggio di pazienti a rischio eredo-familiare di tumori della mammella e dell'ovaio (DGR 220/2011).

Sin dal primo colloquio con la paziente, anche nell'ipotesi diagnostica di un carcinoma ovarico non mucinoso o non borderline, il chirurgo deve richiedere il consenso al test BRCA. Tale consenso deve essere proposto nell'ambito di un *mini-counseling*, prima di effettuare il test somatico.

La procedura del *mini-counseling* dovrà essere sempre più implementata nella pratica clinica e dovrà essere effettuata dalla prima figura, nella maggior parte dei casi il ginecologo oncologo oppure l'oncologo medico, che prende in carico la paziente, come da raccomandazioni. Pertanto, il personale dovrà essere adeguatamente formato alla conduzione di una corretta informativa pre-test. Nell'ambito del *mini-counseling* pre-test dovranno essere riportate le informazioni essenziali riguardo al percorso successivo e dovrà essere specificato alla paziente che, in caso di positività del test, verrà indirizzata al *counseling* genetico. Nello specifico, le informazioni concernono:

1. tipologia e finalità del test (terapeutica e fattore di rischio predisponente al carcinoma ovarico e mammario);
2. in caso di positività, invio ad un colloquio approfondito con i genetisti;
3. autorizzazione alla preservazione di materiale biologico.

Tutto l'iter e il relativo risultato prevedono il consenso della paziente.

Procedure per l'esecuzione del test. All'atto dell'intervento chirurgico sarà necessario ottenere un campione di tessuto paraffinato associato ad un campione di sangue periferico, per eseguire la conferma di eventuali mutazioni germinali e per analizzare i grandi riarrangiamenti, qualora necessario. Il campione di sangue periferico deve essere ottenuto in maniera contestuale al tessuto. Nella documentazione fornita dall'anatomo-patologo al laboratorio di esecuzione del test BRCA dovranno essere specificati: 1) la valutazione della % di tessuto tumorale, (*importante specificare se >25% e definire la quota di necrosi, emorragia, diluizione nel tessuto stromale, etc*); 2) l'effettuazione della microdissezione, con il cerchiaggio delle cellule tumorali.

Criteri di refertazione. Il referto del test BRCA dovrà includere il risultato del test somatico, il risultato dell'analisi sui grandi riarrangiamenti (es. MLPA), l'indicazione all'eventuale uso di PARP inibitori, l'eventuale presenza di una mutazione germinale (ereditaria) o somatica. La comunicazione dei risultati del test alla paziente dovrà essere effettuata dalla figura che ha richiesto il test nel rispetto della normativa vigente sulla privacy. L'esito del test BRCA potrà essere inserito nella documentazione clinica della paziente solo previo consenso informato dell'interessata o del suo rappresentante legale.

Sarà importante sottolineare alla paziente che il risultato del test somatico serve a guidare la scelta della terapia più appropriata ma non va esteso ai familiari, mentre, qualora sia confermata la natura germinale della mutazione, sarà importante per la valutazione del rischio di un secondo tumore primario per la paziente stessa e per i familiari.

Nel caso di un test somatico negativo confermato, la comunicazione dei risultati del test alla paziente da parte dell'operatore che lo ha richiesto non necessiterà di ulteriore approfondimento del genetista, mentre una volta confermata la natura germinale della mutazione identificata, bisognerà indirizzare la paziente alla consulenza genetica. In quest'ultimo caso è necessario fornire un servizio di *counseling* adeguato alla paziente e alla sua famiglia presso i centri competenti definiti dalla DGR 220/2011.

TRATTAMENTO MEDICO

Oltre il 70-75% dei carcinomi epiteliali dell'ovaio viene diagnosticato in stadio avanzato, a causa della scarsa sintomaticità dei tumori in fase iniziale e dell'assenza di validi strumenti di screening. L'integrazione della migliore terapia chirurgica con la terapia medica adiuvante (post-operatoria) o neoadiuvante (pre-operatoria) ha consentito di migliorare la sopravvivenza mediana delle donne con carcinoma epiteliale dell'ovaio passando negli stadi più avanzati (III-IV) da 10- 12 mesi negli anni '70 ad oltre 36 mesi nella scorsa decade.

Il trattamento delle pazienti deve essere discusso all'interno del gruppo multidisciplinare e, ove possibile, dovrebbe essere proposta la partecipazione a studi clinici; le indicazioni riassuntive che seguono, lungi dall'essere esaustive, sono in linea con le principali linee guida nazionali (18) e internazionali (19), alle quali si rimanda per il dettaglio e l'indispensabile aggiornamento periodico. La forza delle raccomandazioni è definita dal Gruppo regionale per i farmaci oncologici (GReFO) della Regione Emilia-Romagna, alle cui determinazioni si rimanda per il dettaglio.

Sebbene la distinzione tra stadi iniziali (I-IIA) e stadi avanzati (IIB-IV) mantenga un importante significato prognostico, è fondamentale ricordare che il tumore epiteliale dell'ovaio non è un singolo tumore, ma l'insieme di almeno 5 tumori (sieroso di alto e basso grado, endometrioidi, a cellule chiare e mucinoso) diversi per storia naturale, prognosi e sensibilità alla chemioterapia.

Il massimo sforzo chirurgico per ottenere l'assenza di residuo macroscopico e la chemioterapia adiuvante, associata negli stadi III e IV alla terapia antiangiogenetica con l'anticorpo monoclonale anti-VEGF bevacizumab o, nelle pazienti con mutazione BRCA, alla terapia con PARP inibitori, rappresentano al momento il gold standard di prima linea della terapia delle donne con carcinoma epiteliale dell'ovaio. I chemioterapici di riferimento sono il carboplatino AUC 5/6 e il paclitaxel 175 mg/mq, somministrati per via endovenosa in cicli (più spesso 6) ripetuti ogni 21 giorni (20). La monochemioterapia con carboplatino AUC 5/6 ogni 3 settimane, combinazioni con carboplatino con farmaci diversi dal paclitaxel (docetaxel, gemcitabina, doxorubicina liposomiale pegilata) sono possibili alternative in situazioni particolari.

Terapia medica adiuvante negli stadi iniziali (I-IIA)

La chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione nei tumori a rischio basso (stadio IA-B G1, non a cellule chiare) e intermedio (stadio IA-B G2 e IC G1) in stadio I e ottimamente stadati; nei tumori sierosi (ed endometrioidi) di alto grado la chemioterapia adiuvante è indicata anche in stadio IA.

Stadio IA e IB G1-G2 (escluso istotipo a cellule chiare): nessuna terapia medica adiuvante; in alternativa si può considerare una chemioterapia adiuvante con carboplatino AUC 5/6 per 6 cicli (va discusso con la paziente il rapporto rischio/beneficio).

Stadio IA e IB G3 (o istotipo a cellule chiare), stadio IC e stadio II: carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli

Indicazione a chemioterapia adiuvante nei tumori ovarici in stadio iniziale (5):

Istotipo	Grado	Stadio IA	Stadio IB-IC1	Stadio IC2-3	Stadio IIA
Sieroso	Basso	no	no	no	si
Sieroso	Alto	si	si	si	si
Mucinoso	Grado 1-2	no	opzionale	opzionale	si
Cellule chiare	NA	opzionale	opzionale	si	si
Endometrioides	Grado 1-2	no	opzionale	si	si

Terapia medica adiuvante negli stadi avanzati (IIB-IV)

La chemioterapia adiuvante negli stadi avanzati (IIB-IV) è teoricamente sempre indicata compatibilmente con le condizioni cliniche della paziente.

Pur in assenza di un chiaro impatto sulla sopravvivenza (21), si ritiene che debba essere garantita la possibilità di iniziare la chemioterapia adiuvante entro 30 giorni dall'intervento chirurgico (compatibilmente con le condizioni della paziente).

Stadio III e casi di stadio IV sottoposti a chirurgia ottimale: carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane per 6 cicli; bevacizumab 15 mg/kg ev ogni 3 settimane per 15 mesi (*raccomandazione sec. GReFO: negativa debole per lo stadio III senza residuo, positiva debole per lo stadio IV, indipendentemente dal residuo*).

Terapia medica dopo chirurgia non ottimale (stadi III-IV con residuo macroscopico): lo standard di terapia adiuvante per queste pazienti ad alto rischio di recidiva è rappresentato da chemioterapia con carboplatino e taxolo per 6 cicli, associata a bevacizumab 15 mg/kg ev ogni 3 settimane per 15 mesi (*per bevacizumab raccomandazione positiva debole sec. GReFO*).

La dose standard di bevacizumab è di 15 mg/kg per infusione endovenosa ogni 3 settimane, per 15 mesi (iniziando in concomitanza con il 1° o il 2° ciclo di chemioterapia) quando utilizzato in fase adiuvante (22).

Nelle pazienti in stadio III-IV con mutazione BRCA (somatica o germinale) l'inibitore PARP olaparib somministrato per due anni come terapia di mantenimento dopo chemioterapia di prima linea con carboplatino e paclitaxel (senza bevacizumab) ha dimostrato una riduzione assoluta del rischio di progressione a 3 anni del 33% (23). Alla luce dell'indiscutibile rilevanza di questi risultati, sebbene l'iter autorizzativo di olaparib come terapia di mantenimento in prima linea nelle pazienti in stadio III-IV con mutazione BRCA da parte di AIFA sia ancora in corso, l'impiego clinico è già ampiamente diffuso grazie ad un programma di *expanded-access*.

Lo scenario è destinato a modificarsi nuovamente prossimamente in base ai promettenti risultati ottenuti in uno studio con niraparib in prima linea anche in pazienti senza mutazione BRCA (24), e in uno studio che ha valutato in pazienti in stadio III-IV la triplice combinazione di chemioterapia, bevacizumab e olaparib (studio PAOLA-1).

Chemioterapia Neoadiuvante

Se la citoriduzione ottimale non è possibile in prima istanza, è raccomandabile avviare la paziente a trattamento chemioterapico neoadiuvante. Prima di iniziare una terapia neoadiuvante è sempre necessario ottenere una diagnosi anatomo-patologica, preferibilmente istologica (mediante laparoscopia diagnostica o biopsia TC-guidata). A tutte le pazienti con carcinoma ovarico in stadio III o IV giudicato non passibile di chirurgia ottimale, andrebbe offerta la chemioterapia neoadiuvante con carboplatino AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane per 3-6 cicli (è ammessa l'associazione con bevacizumab a dose standard, da sospendere almeno 4 settimane prima dell'intervento). La durata ottimale della chemioterapia neoadiuvante è oggetto di valutazione prospettica e randomizzata (trial GOG 01 in Italia e Chronos in Francia, di confronto 3 vs 6 cicli): può venire proposta una chirurgia d'intervallo dopo almeno 3 cicli.

Anche dopo chemioterapia neoadiuvante la chirurgia deve perseguire l'obiettivo di una citoriduzione ottimale (residuo macroscopico zero). Ai fini della terapia neoadiuvante/adiuvante con bevacizumab le pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante vanno considerate ad alto rischio di recidiva (*raccomandazione GReFO positiva debole*) indipendentemente dal residuo post chirurgico, proprio perché non operabili alla diagnosi, sebbene la prognosi delle pazienti nelle quali si ottiene una buona risposta sia significativamente migliore rispetto a quella delle pazienti che non risultano operabili in modo ottimale nemmeno dopo terapia neoadiuvante (25).

Chemioterapia intraperitoneale

In considerazione di alcuni limiti metodologici degli studi sulla terapia intraperitoneale e della tossicità degli schemi ritenuti più efficaci (26), nonché del risultato negativo dello studio GOG 252 (27) la chemioterapia intraperitoneale non fa parte della strategia standard, potendo tuttavia venire presa in considerazione in casi selezionati come da raccomandazione regionale di riferimento (stadio III dopo *debulking* con residuo intraperitoneale < 1cm con funzionalità renale normale, buon performance status).

Terapia del carcinoma ovarico recidivato

È opportuno considerare in casi particolari la citoriduzione chirurgica anche nel carcinoma ovarico recidivato, che va preferibilmente riservata a:

- casi chemiosensibili, cioè con recidiva comparsa almeno 6 mesi dopo il termine dell'ultimo ciclo chemioterapico, in presenza di lesioni singole o multiple, in assenza di carcinosi peritoneale;
- potenziale completa citoriduzione.

Nelle (rare) pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia adiuvante, la terapia medica della recidiva è la chemioterapia con carboplatino e paclitaxel. La scelta della più opportuna terapia medica per la recidiva nelle pazienti già trattate con carboplatino e taxolo in fase adiuvante o neoadiuvante è condizionata dall'intervallo libero rispetto al termine della chemioterapia adiuvante stessa. In particolare, nelle pazienti con intervallo libero di almeno 12 mesi va preferito il ritrattamento con carboplatino, associato a paclitaxel oppure a gemcitabina o a doxorubicina liposomiale pegilata. Quando l'intervallo libero è compreso tra 6 e 12 mesi la paziente può essere ritrattata con una combinazione contenente platino (es. carboplatino/ gemcitabina) o con la

combinazione di trabectedina e doxorubicina liposominale pegilata (28), rinviando il ritrattamento con platino ad una successiva linea.

Nelle pazienti con prima recidiva di malattia platino sensibile che non abbiano ricevuto bevacizumab in prima linea, si può valutare il trattamento con carboplatino/gemcitabina in associazione a bevacizumab, che poi prosegue come terapia di mantenimento fino a progressione o tossicità (29); (*raccomandazione GReFO negativa debole*).

La strategia terapeutica delle pazienti con intervallo libero di almeno 6 mesi dal termine della chemioterapia adiuvante (o di prima linea) è tuttavia oggi pesantemente condizionata dai risultati ottenuti con i PARP inibitori, sia nelle Pazienti con mutazione BRCA (somatica e/o germinale) che nelle pazienti senza mutazione.

Nelle pazienti con mutazione (germinale o somatica) di BRCA trattate per almeno 4 cicli con schemi contenenti platino alla recidiva e che siano in risposta alla chemioterapia, è indicata la terapia di mantenimento con olaparib (30) (*raccomandazione GReFO positiva debole*).

Nelle pazienti platino-responsive la terapia di mantenimento con niraparib è indicata indipendentemente dallo stato mutazionale (31) (*raccomandazione GReFO positiva debole*).

Nelle recidive precoci (in corso di terapia adiuvante con platino entro 6 mesi dal termine della stessa), la prognosi è severa e va considerato il rapporto costo/beneficio di una monochemioterapia con farmaci non contenenti platino, quali doxorubicina liposomiale, topotecan, gemcitabina, taxolo settimanale: non esiste uno standard univoco in questa situazione, fatta eccezione per la se non che la monochemioterapia debba essere preferita alle terapie di combinazione, gravate di maggiore tossicità.

Ormonoterapia

L'ormonoterapia con tamoxifene o con inibitori dell'aromatasi può essere considerata in pazienti per le quali non è appropriata la chemioterapia e nei tumori sierosi di basso grado.

Tumori borderline

Nei tumori borderline (tumori a basso potenziale di malignità), in assenza di impianti invasivi, non è indicata alcuna chemioterapia, indipendentemente dallo stadio.

FOLLOW-UP

Il follow-up delle donne trattate costituisce parte integrante della presa in carico del PDTA del tumore ovarico e deve essere condotto in assenza di malattia per almeno 5 anni successivi al trattamento primario.

Perché questo possa concretamente realizzarsi, va individuato un percorso organizzato ed attivamente gestito dai PDTA locali, in collaborazione con i centri di II livello di riferimento.

Tutte le principali linee guida sono concordi nel raccomandare per le pazienti un follow-up clinico strumentale che, indicativamente, può essere il seguente:

- controllo periodico da parte dell'oncologo con visita semestrale da parte del ginecologo. La cadenza delle visite deve essere ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni.

Si raccomanda inoltre di eseguire:

- CA 125 (solo se elevato nel preoperatorio) ogni 3 mesi per 2 anni poi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni;

- ecografia pelvica trans vaginale ogni 6 mesi per 5 anni (in concomitanza con visita ginecologica);
- TC o PET-TC da eseguire solo se presente un sospetto clinico-strumentale o aumento progressivo dei valori del CA125.

Per la sorveglianza delle pazienti asintomatiche con CA 125 in aumento, si consiglia di ripetere il dosaggio del CA 125 dopo 1-2 mesi e, se si conferma il progressivo aumento del marcatore, si consiglia di eseguire una TC toracica e addomino-pelvica o una PET-TC.

Dopo 5 anni, può venire interrotto il follow-up gestito dalle equipe ospedaliere e la paziente può essere riaffidata al medico di medicina generale per regolari controlli clinici, con annuale visita ginecologica, ecografia pelvica e dosaggio del CA 125, previa adeguata informazione sui sintomi da sorvegliare, in particolare dolore pelvico, alterazioni persistenti dell'alvo, perdita di peso non giustificata, astenia.

In tutti i casi di riscontro di ripresa di malattia chemiosensibile (recidiva oltre 12 mesi dal termine della chemioterapia), la gestione della paziente deve essere discussa con il centro di II e III livello per valutare un eventuale terapia chirurgica prima di procedere con il trattamento medico.

Linfedema agli arti inferiori.

Dopo il completamento della fase chirurgica si consiglia di avviare le pazienti, indipendentemente dalla presenza di edemi agli arti inferiori, ad una visita angiologica presso il centro di riferimento con prenotazione diretta da parte dell'infermiere case manager del percorso. Durante la visita, oltre alla valutazione di condizioni di edema iniziale clinicamente già in atto, devono essere fornite tutte le informazioni utili al riconoscimento di segni o sintomi premonitori del linfedema ed eventualmente, laddove presenti, si potrà consigliare la partecipazione ad attività territoriali di educazione terapeutica, svolte anche in collaborazione con le Associazioni delle pazienti.

Durante il primo anno di follow-up dovranno essere previsti controlli a cadenza regolare (ogni 4-5 mesi). Successivamente il controllo angiologico verrà effettuato su indicazione del medico di medicina generale solo in caso di segni clinici o sintomi sospetti per insorgenza di linfedema.

In caso di diagnosi precoce di edema degli arti inferiori, dovrà essere impostato un trattamento medico (elastocompressione con tutore elastico) e verranno programmati controlli seriali per i primi 3 mesi.

In caso di riduzione dell'edema entro tale periodo verrà ripresa la sorveglianza secondo la cadenza programmata. In caso di evoluzione verso un linfedema cronico la paziente sarà affidata al percorso riabilitativo per l'avvio dei necessari trattamenti decongestivi intensivi.

CURE PALLIATIVE

Nell'organizzazione del percorso assistenziale del tumore avanzato dell'ovaio va garantito l'accesso alle cure palliative, differenziato in rapporto alla complessità dei bisogni delle pazienti e di quelli dei loro familiari, assicurando risposte adeguate e competenti ed evitando il ricorso inappropriato ai servizi specialistici (ma garantendo le cure palliative di base competenti).

Qualora si ravvisi il bisogno di cure palliative, si raccomanda la consulenza e/o la presa in carico ambulatoriale da parte delle equipe Cure Palliative operanti in tutte le province della regione a livello territoriale e ospedaliero. Nel nodo ospedaliero, domiciliare e ambulatoriale è prevista la visita da parte del team multidisciplinare composto dal medico palliativista, infermiere palliativista e/o altre figure sulla base dei bisogni espressi dal paziente e/o dai famigliari.

Alla paziente in fase avanzata di malattia e con bisogni complessi, che non può essere gestita a domicilio, o per esigenze di sollievo familiare, può essere proposto il ricovero in Hospice per periodi temporali definiti o per accompagnamento nel fine vita.

RICERCA E FORMAZIONE

Attività di ricerca

La rete assistenziale regionale deve offrire alle pazienti la migliore qualità delle cure, sulla base delle evidenze scientifiche di letteratura più aggiornate. I centri di II livello e il Centro di Riferimento Regionale (Oncologia Ginecologica e team multidisciplinare, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna), in particolare, con il supporto della rete assistenziale, sono in grado di garantire un contributo fondamentale nell'ambito della ricerca e delle innovazioni terapeutiche ad essa correlate.

La recente definizione di un modello condiviso di codifica della diagnosi e delle procedure chirurgiche permetterà un monitoraggio centralizzato delle attività dei vari centri. Il Centro di Riferimento Regionale avrà il ruolo di coordinare i centri di II livello nella raccolta dei dati clinici in maniera da monitorare incidenza della malattia, numero di procedure e qualità delle stesse.

Il Centro di Riferimento, in collaborazione con il team multidisciplinare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e i Centri di II livello, svilupperà piani di ricerca a livello regionale, nazionale e internazionale (collaborazione con Gruppo Italiano MITO e con *European Society Gynecologic Oncology* -ESGO).

Il Centro di Riferimento proporrà studi collaborativi tra tutti i Centri di II livello della regione Emilia-Romagna al fine di implementare la ricerca clinica, la gestione in network e i dati di sopravvivenza. Verranno, inoltre, proposti studi collaborativi di biologia molecolare per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche e di nuovi farmaci.

Formazione

Il Centro di Riferimento regionale si fa promotore della corretta gestione del tumore ovarico, anche attraverso l'istituzione di Corsi di approfondimento della patologia al fine di perfezionare la preparazione dei professionisti dedicati. Verranno inoltre organizzati corsi di aggiornamento su diagnosi, chirurgia e terapie mediche in collaborazione con i medici dei centri di I e II livello e incontri di aggiornamento su specifiche tematiche (tumori rari, fertility sparing, etc.). Si auspica l'organizzazione di attività di sensibilizzazione rivolte ai medici di medicina generale per l'individuazione della patologia nella fase iniziale e per la collaborazione con gli specialisti di riferimento al percorso assistenziale delle pazienti.

ASSOCIAZIONI DELLE PAZIENTI

Il ruolo delle Associazioni delle/dei pazienti ha raggiunto da anni una maturità e una consapevolezza da poter partecipare attivamente alla programmazione regionale dei servizi sanitari. È ormai acquisito che un corretto coinvolgimento delle/dei pazienti nell'ambito delle reti clinico-assistenziali contribuisce a migliorare la qualità dei servizi resi alla popolazione. Per questo motivo, sono da tempo nate Associazioni (Loto onlus, Go for Life, etc) per dare voce alle donne colpite da neoplasia ovarica, sulla base dei tre pilastri strategici:

- attività di sensibilizzazione e consapevolezza della patologia perché l'informazione è la prima forma di prevenzione secondaria. I sintomi specifici della malattia, la rendono difficilmente diagnosticabile ma alcune semplici pratiche, in attesa di uno strumento di screening, possono favorevolmente contribuire ad una diagnosi precoce;
- attività di supporto alle donne colpite ed alle loro famiglie perché è fondamentale il supporto psicologico e tutte le pratiche di accompagnamento ai percorsi di cura;
- attività di promozione della ricerca scientifica sulla neoplasia.

Nella definizione del percorso diagnostico-terapeutico di questa patologia, le pazienti affette da questa patologia ritengono importante richiedere l'impegno delle organizzazioni sanitarie per assicurare prioritariamente alcuni snodi che garantiscano:

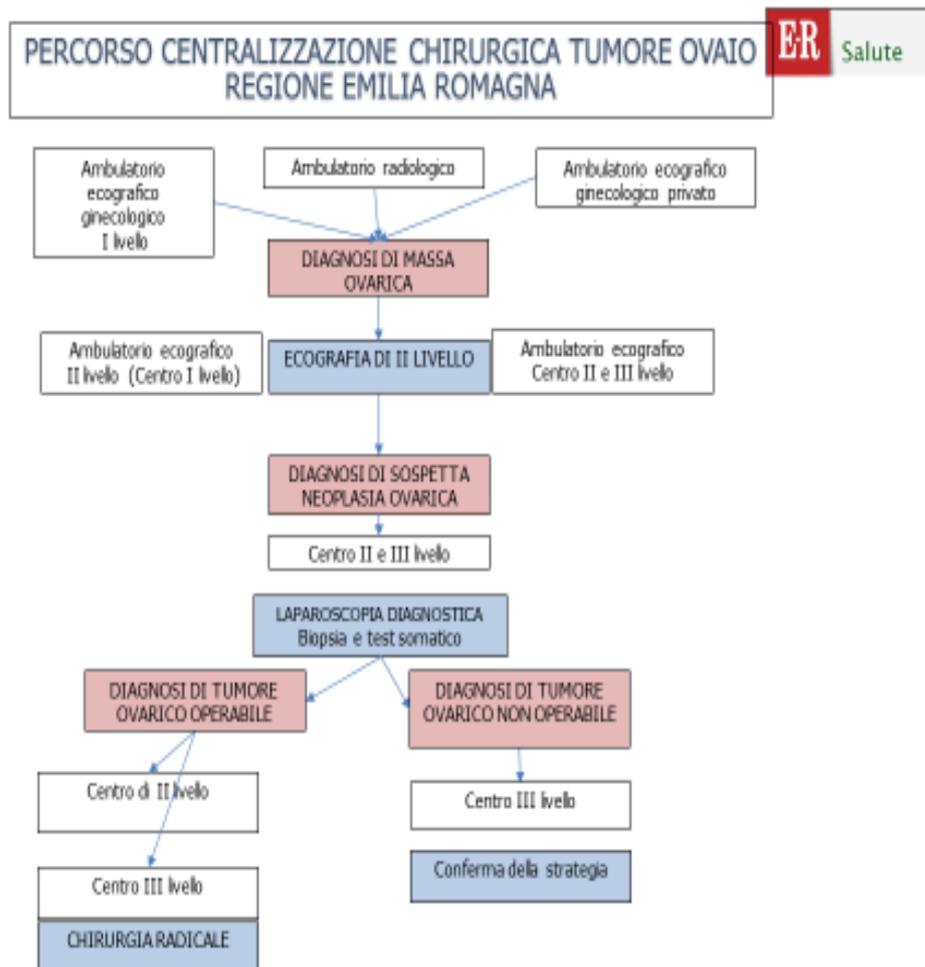
- l'effettuazione del trattamento chirurgico in centri di riferimento specializzati, in considerazione dell'impatto prognostico di una chirurgia ottimale;
- un approccio diagnostico dedicato (anatomo-patologico, biomolecolare), in modo da progredire ulteriormente nella identificazione delle diverse tipologie del tumore ovarico e, di conseguenza, di sviluppare cure sempre più specifiche ed efficaci;
- la conferma del percorso genetico (test BRCA) alle donne operate di tumore ovarico eleggibili per consentire la sollecita applicazione delle nuove terapie mirate e l'eventuale percorso di sorveglianza per i familiari;
- lo sviluppo di un percorso formativo specifico per i medici di medicina generale, spesso primi ad intercettare la paziente durante le prime fasi della diagnosi;
- la presa in carico per la diagnosi precoce e il trattamento del linfedema degli arti inferiori.

Queste tematiche vanno recepite nell'elaborazione dei percorsi assistenziali regionale e locali, affinché il disegno della rete dei servizi sia più rispondente alle esigenze delle donne che si trovano a vivere un'esperienza così complessa e dolorosa.

INDICATORI DI RIFERIMENTO

Ambito	Indicatori	Riferimento
Processo	Numero di interventi chirurgici (escluse laparoscopie diagnostiche) eseguiti dai centri Hub /totale interventi chirurgici nell'area di riferimento per anno	≥ 90%
	Rapporto citoriduzioni primarie/citoriduzione di intervallo/anno	≥ 50 %
	Numero interventi chirurgici con valutazione multidisciplinare/interventi chirurgici area di riferimento	≥ 90 %
	Tempi di attesa all'intervento chirurgico	≥ 90 % a 30 gg
	Numero interventi chirurgici con residuo post-operatorio neoplastico assente (CC0) / Numero interventi chirurgici	≥ 70 %
	Tempi di refertazione dell'esame istologico	≥ 90 % a 20 gg
Esito	Re-ricovero a 30 giorni	≤ 15%
	Mortalità a 30 giorni	≤ 4%

Flow-chart di sintesi del PDTA



BIBLIOGRAFIA

1. Heintz AP, Odino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet*; 2006; 95: S161).
2. Dottino JA, Cliby WA, Myers ER, Bristow RE, Havrilesky LJ. Improving NCCN guideline-adherent care for ovarian cancer: Value of an intervention. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep;138(3):694-9.
3. Bristow RE, Chang J, Zogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg*. 2015 May;220(5):940-50.
4. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Gardner GJ et al. Is It Time to Centralize Ovarian Cancer Care in the United States? *Ann Surg Oncol*. 2016 Mar;23(3):989-93.
5. Linee Guida AIOM: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Ovaio.pdf
6. Linee guida per la diagnosi e la terapia del tumore dell'ovaio. Regione Emilia-Romagna (<http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/linee-guida-carcinoma-ovaio>)
7. Incidenza tumore ovarico: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
8. Indicatori di qualità: <https://www.esgo.org/wp-content/uploads/2016/10/Ovarian-cancer-surgery-Quality-indicators-Brochure-September-26-2016.pdf>
9. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Oct;16(5):500-5.
10. Timmerman D, Testa AC, Bourne T et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Jun;31(6):681-90.)
11. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J et al. Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Oct;34(4):454-61
12. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. Education and Practical Standards Committee, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. *Ultraschall Med*. 2006 Feb;27(1):79-105.).
13. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J et al. Ultrasound experience substantially impacts on diagnostic performance and confidence when adnexal masses are classified using pattern recognition. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(3):160-8
14. Spiliotis J, Halkia EE, Kalantzi N et al. Mapping the location of peritoneal metastases using the peritoneal cancer index and the correlation with overall survival: a retrospective study. *J BUON*. 2015 May;20 Suppl 1:S64-70.
15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed.; IARC: Lyon, France, 2014.
16. Colombo N, Sessa C, Bois AD et al; ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group 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*, 2019.
17. Sharma S, Driscoll D, Odunsi K et al. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Dec;193(6):2077-82.
18. Linee Guida Tumori dell'ovaio. Edizione 2018 AIOM.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer version 1.2019 <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0039>.

20. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3194-200.
21. Gadducci A, Sartori E, Landoni F et al. Relationship between time interval from primary surgery to the start of taxane plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicenter retrospective Italian study. *J Clin Oncol* 2005, 23 (4): 751-758
22. 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
23. 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.
24. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019 September 28 DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
25. Vergote I, Trope' CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010, 363: 943-953
26. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 2006; 354:34-43
27. Walker JL, Brady MF, Wenzel L et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1380-90. doi: 10.1200/JCO.18.01568. Epub 2019 Apr 19
28. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(19):3107-14. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4037. Epub 2010 Jun 1.
29. 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(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505. Epub 2012 Apr 23
30. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535
31. 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.
32. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014. 124(1): p. 1-5.

ALLEGATO 1

Indicatori di qualità adattati da European Society Of Gynaecological Oncology (ESGO)

<http://ebooks.esgo.org/Ovarian-QI-Report/mobile/index.html#p=26>

Indicatore		Standard
Q11A (modificato)	Numeratore: n° di pazienti sottoposte a chirurgia up-front Denominatore: tutte le pazienti con carcinoma ovarico riferite	≥80%
Q11B (modificato)	Numeratore: n° di pazienti con tumore ovarico avanzato sottoposte a chirurgia senza residuo macroscopico Denominatore: tutte le pazienti con tumore ovarico riferite al centro	≥65%
Q12 (modificato)	Numeratore: n° di chirurgie citoriduttive/anno per tumore ovarico avanzato III/IV (escluse le laparoscopie e laparotomie esplorative, esclusi gli interventi di annessiectomia)	≥50
Q15	Numeratore: n° di pazienti discusse al team multidisciplinare Denominatore: tutte le pazienti con tumore ovarico sottoposte a trattamento terapeutico	≥95%
Q18 (modificato)	Numeratore: n° di pazienti con tumore ovarico che possiedono un report operatorio adeguato (vedi allegato 2) Denominatore: tutte le pazienti sottoposte a chirurgia per tumore ovarico	≥90%

ALLEGATO 2

Stadiazione (FIGO 2014) (32)

<p>Stadio I: Tumore limitato alle ovaie</p>	<p>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</p>	<p>Stadio IB: Tumore limitato ad entrambe le ovaie (capsule integra) o a entrambe le tube di Falloppio; assenza di tumore sulla superficie dell'ovaia o delle tube di Falloppio; assenza di cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale</p>	<p>Stadio IC: Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di Falloppio, con una dei seguenti caratteristiche: IC1: Rottura intra-operatoria (spilling) della capsula IC2: Capsula rotta prima dell'intervento o presenza di tumore sulla superficie dell'ovaio e/o tuba IC3: Cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale</p>
<p>Stadio II: Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie e/o le tube con estensione pelvica o carcinoma peritoneale primitivo</p>	<p>Stadio IIA: Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube e/o alle ovaie</p>	<p>Stadio IIB: Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali</p>	
<p>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</p>	<p>Stadio 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</p>	<p>Stadio IIIB: Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali</p>	<p>Stadio 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)</p>
<p>Stadio IV: Metastasi a distanze, con esclusione delle metastasi peritoneali</p>	<p>Stadio IVA: Diffusione pleurica con citologia positiva</p>	<p>Stadio IVB: Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale)</p>	