

**22 LUGLIO 2021**

**WEBINAR**

FOCUS LIGURIA

# **EVOLUZIONE DEI PERCORSI DI CURA NEL TUMORE OVARICO**

DOCUMENTO DI SINTESI



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

L'oncologia rappresenta la massima espressione di uno scenario in ambito sanitario dove la forte spinta della ricerca innovativa si scontra con la lentezza organizzativa e con la scarsità di risorse disponibili. Si devono garantire investimenti adeguati per un'assistenza equa e non discriminante che consenta di accedere alle innovazioni farmacologiche e alla diagnostica di precisione che queste terapie mirate spesso richiedono. Terapie che non possono essere rallentate dopo l'approvazione delle autorità regolatorie (EMA ed AIFA), poiché stanno cambiando la storia della malattia, dando speranze nuove. Ottimizzare questi processi è quindi fondamentale. Per rispondere a questi cambiamenti il settore oncologico si è dotato di un modello di governance che prevede una organizzazione strutturata in rete sui diversi territori regionali. Reti che per lo più funzionano con modelli Hub & Spoke e che oggi stanno potenziando da un lato l'assistenza territoriale di prossimità e dall'altro concentrando l'alta specializzazione (con diagnostica e terapia ad alto costo). E all'interno delle reti oncologiche uno strumento di allineamento delle scelte cliniche fra i più utilizzati a questo scopo è rappresentato dai PDTA. Oggi la rapidità dell'innovazione spesso ha messo in crisi il sistema di costruzione ed aggiornamento dei PDTA stessi e che una volta costruiti per essere validati, devono essere deliberati e attuati dalle Regioni. Il tumore ovarico (30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile con 5.200 nuovi casi annui in Italia e circa 30.000 donne attualmente in trattamento) rappresenta un esempio in cui speranze e innovazione prodotta in arrivo, attraverso PDTA ben costruiti, possono trovare conciliazione con la sostenibilità dei SSR. Ormai è chiaro che questo genere di tumore ha differenti entità: per tutti la chirurgia resta una delle principali armi, ma l'integrazione con la terapia risulta fondamentale. La ricerca, con la scoperta del gene BRCA ha confermato che sono soprattutto i farmaci che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia. Oggi si aprono nuove prospettive di cura anche nei pazienti non mutati che potrebbero semplificare i percorsi ed aggiungere vita in buona salute. Ottimizzare questi processi è fondamentale. affrontando criticità e punti di forza degli attuali percorsi assistenziali, condividendo soluzioni da adottare o "proven practice" già messe in atto nei diversi territori.

## Tumore ovarico: facciamo il punto

- Il tumore ovarico è un esempio in cui speranze e innovazione prodotta in arrivo, applicata attraverso PDTA ben costruiti, devono trovare conciliazione con la sostenibilità SSR.
- Insorge nel 80-90% dei casi in donne di età media tra 20-65 anni: maligno nel 15-20% (nel 90% di questi è diagnosticato in età >40 anni) dei casi, malignità intermedia 5-10% dei casi (referenza LG AIOM 2018)
- Italia: incidenza di 5.200 nuovi casi annui, prevalenza in circa 30.000 donne attualmente in trattamento, rappresenta il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile.
- La sopravvivenza a 5 anni è aumentata dal 38% al 41% (nel decennio 1990/94-2000/04) ma se diagnosticato in stadio avanzato si ferma al 25%.

## **I DIAR: STRUMENTO DI GOVERNO CLINICO IN REGIONE LIGURIA**

I DIAR (Dipartimenti Interaziendali Regionali) sono uno strumento unico della Regione Liguria di organizzazione, di programmazione, di integrazione dei livelli di assistenza e delle attività sanitarie e sociosanitarie, nonché un'occasione di indirizzo, governo e confronto professionale. Sono la risposta organizzativa per superare la frammentazione assistenziale e l'autoreferenzialità a favore della presa in carico globale del paziente, della continuità delle cure e della condivisione ed uniforme applicazione di percorsi evidence-based. Nel caso specifico dell'oncologia il DIAR corrisponde anche alla Rete Oncologica.

Il DIAR Oncoematologia si propone come vera Rete Oncologica, capace di offrire assistenza a tutti i pazienti oncologici della Regione secondo criteri di appropriatezza ed equità:

- Assumendo un ruolo di Governance attraverso la produzione e l'implementazione di documenti riguardanti Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) e Raccomandazioni Cliniche sul buon uso di farmaci e tecnologie
- Avendo come riferimento culturale quelli che possono essere considerati i quattro pilastri dell'Oncologia Moderna
  - Organizzazione a Rete
  - Approccio Multidisciplinare
  - Medicina di Precisione
  - Cure Palliative Precoci e Simultanee
- Basando il proprio operato sul valore della “condivisione” delle scelte.

I Punti di forza di forza sono costituiti non solo dalla presenza di un IRCCS, ma anche dalla diffusione di competenze specifiche in tutte le Aziende. L'avvenuta trasformazione della Rete da strumento di consultazione a strumento di Governance garantisce:

1. Facilitazione dei collegamenti tra le Aziende;
2. Pianificazione dell'uso delle risorse;
3. Definizione dei Percorsi;
4. Valutazioni di Qualità ed Efficienza con Indicatori comuni;
5. Individuazione dei Centri di Riferimento per patologie a bassa incidenza e/o alta complessità.

Il DIAR Oncoematologico offre un innovativo disegno di rete, che va oltre il classico "Hub & Spoke", puntando su un modello "Hub and Comprehensive Cancer Centers Network", maggiormente adatto alle caratteristiche geografiche e alle risorse in campo. Il Policlinico San Martino è l'hub del sistema e svolge attività specifiche (diagnostica molecolare avanzata, sperimentazioni cliniche di fase I, ecc), ma l'assistenza viene assicurata in tutte le Aree.

Il DIAR individua i luoghi di cura più adatti nei percorsi di malattia e organizza il trasferimento di pazienti, materiale biologico o dati (per consultazione e approfondimenti) da un nodo all'altro a seconda dell'area di interesse e delle competenze riconosciute e certificate.

Il DIAR è anche una "squadra", che comprende i professionisti specificamente dedicati alla cura del cancro (oncologi, ematologi e radioterapisti), e trova momenti di confronto con altri professionisti coinvolti (chirurghi, patologi, palliativisti, ecc) nel contesto di una collaborazione interdipartimentale.

## **NUOVE PROSPETTIVE DI CURA NEL TUMORE OVARICO**

Nonostante le numerose innovazioni nella cura ed il trattamento del tumore ovarico la chirurgia resta ancora l'arma principale.

### *Chirurgia del tumore ovarico: cosa sappiamo.*

- Chirurgia primaria (PDS) è lo standard e la malattia residua macroscopica assente è il fattore prognostico più forte per la sopravvivenza.
- È una chirurgia complessa.
- La chemioterapia neoadiuvante è un'opzione quando non è possibile PDS ottimale e la chirurgia di intervallo (IDS) consente spesso una citoreduzione ottimale.
- La CT neoadiuvante non è un rimedio all'assenza di chirurgia di qualità.

### Tumore ovarico: cosa sappiamo

- Tutte le pazienti devono essere inviate a test genetico per BRCA1/2
- Chemioterapia standard rimane CBD+TAX ogni tre settimane per sei cicli totali
- Percentuale di ricadute III-IV stadio di circa 80%, in genere entro 3 anni dalla prognosi

Dopo anni di scarsi progressi scientifici in questo setting, recentemente stiamo assistendo ad importanti cambiamenti in ambito terapeutico, con l'arrivo di nuovi farmaci, nuove strategie chirurgiche e terapie di mantenimento. Sono state recentemente sviluppate e sperimentate diverse terapie innovative, tra le quali combinazioni nuove di chemioterapici, nuovi tempi di somministrazione (settimanale anziché ogni tre settimane), la somministrazione intraperitoneale dei farmaci anticancro e alcuni farmaci anti angiogenici (come l'anticorpo monoclonale bevacizumab). Un ulteriore passo avanti sottolineato dal relatore intervenuto durante il Panel è stata la messa a punto di una categoria di farmaci del tutto nuova, gli inibitori di PARP (Olaparib Niraparib e più recentemente rucaparib Olaparib rimborsato per le pazienti con mutazione BRCA mentre nira e ruca rimborsato indipendentemente dallo stato mutazionale), particolarmente attivi contro i tumori causati da mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Sono inoltre in corso sperimentazioni di immunoterapia.

### Mantenimento con PARPi dopo la prima linea

- Questi farmaci sembrano avere maggiore attività nelle pts BRCA1/2 mutate
- PAOLA-1 e PRIMA dimostrano che i PARPi sono attivi nelle pazienti BRCA non mutate
- Il test HRD (PAOLA-1 e PRIMA) identifica una popolazione BRCA wt/HR deficient che beneficia quasi come le pazienti con mutazione
- Il beneficio nelle pazienti BRCA wt/HR proficient è presente solo nello studio PRIMA

### Raccomandazioni ESMO 19 luglio 2021

- Tutte le pazienti con HGSC dovrebbero essere inviate a test g e sBRCA1/2 alla diagnosi.
- Pazienti mBRCA (RP/RC dopo CT di I linea) dovrebbero ricevere terapia di mantenimento con PARPi (2 anni olaparib, 3 anni niraparib). La combinazione di Olaparib e bevacizumab dovrebbe essere usata quando il bevacizumab è aggiunto al trattamento di prima linea sebbene non sia chiaro se tale trattamento sia superiore all'utilizzo di Olaparib da solo.
- Il test HRD (test per instabilità genomica) è raccomandato in quanto identifica un sottogruppo di pazienti BRCA wt ma che possono beneficiare di terapia con il PARPi. Pazienti con HRd (RP/RC dopo CT di I linea) potrebbero ricevere terapia di mantenimento con Niraparib in monoterapia o Olaparib/bevacizumab (se iniziato con CT)
- Pazienti Hrp che ricevono CT di I linea associato a bevacizumab non hanno alcun beneficio dall'aggiunta di Olaparib alla terapia di mantenimento.
- Niraparib è autorizzato per tutte le pazienti in stadio III-IV in risposta alla CT. Non sono ancora disponibili dati a lungo termine per cui si potrà "valutare" se impiegare tale farmaco in prima o seconda linea nelle pazienti HRD neg/sconosciuto.

## LE NOVITÀ TERAPEUTICHE, IMMUNONCOLOGIA NEL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

Il tumore dell'endometrio rappresenta il tumore ginecologico più frequente nei Paesi industrializzati. Questo tumore è fortemente correlato a fattori ambientali e allo stile di vita. La maggior parte dei tumori dell'endometrio ha un'ottima prognosi, presentandosi fortunatamente in stadio iniziale (stadio I-II) e potendo essere curati definitivamente con il trattamento chirurgico. Tuttavia circa il 20% di questi tumori è diagnosticato in stadio avanzato (stadio III-IV) e circa il 15% di tutti i carcinomi dell'endometrio avrà una recidiva di malattia nel breve-medio termine. Recenti studi hanno permesso di approfondire le conoscenze molecolari sul carcinoma dell'endometrio, ottenendo dati incoraggianti nell'uso dell'immunoterapia in questa patologia. Dostarlimab è la prima monoterapia anti-PD-1 approvata per la terapia del cancro dell'endometrio nell'Unione Europea e ha ricevuto un'approvazione condizionale ad aprile per il trattamento di donne con deficit di riparazione del mismatch (dMMR)/instabilità dei microsatelliti (MSI-H) del cancro dell'endometrio ricorrente o avanzato, progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.



## CONCLUSIONI

Lo scenario delle terapie farmacologiche e chirurgiche per il tumore ovarico sta lentamente cambiando. Per riuscire nel difficile compito di rendere i percorsi diagnostici e di cura delle pazienti sempre più innovativi ed efficienti ci sono molte sfide attuali e future che il SSR Ligure deve affrontare, di ordine organizzativo e di programmazione della spesa per evitare che quando l'innovazione sarà inserita all'interno del sistema non crei diseguaglianze sul territorio regionale. La recente pandemia da Covid-19 ha mutato considerevolmente tutti gli aspetti della sanità regionale è quindi importante riuscire a sfruttare questo momento e revisionare i percorsi durante questa fase di ripresa alla normalità delle attività ospedaliere.

## IL PANEL CONDIVIDE

- Le reti oncologiche sono il modello migliore per garantire equità, prossimità, corretto accesso all'innovazione e omogeneità dell'offerta.
- Ottima organizzazione e buoni percorsi diagnostico-terapeutici possono incidere in maniera importante sull'andamento della malattia oncologica.
- I percorsi di diagnosi e cura dovranno tenere conto non solo delle innovazioni e delle nuove necessità assistenziali dei pazienti ma anche dei ritardi diagnostici causati dalla lunga pandemia di Covid-19.
- Per una corretta programmazione delle risorse la Liguria si deve dotare di idonei parametri per la valutazione del valore effettivo sia delle nuove cure che dei nuovi strumenti diagnostici e di screening.
- Secondo gli esperti intervenuti nel panel si dovrebbe ripensare ai percorsi in un'ottica hub and spoke, lasciando ai centri di riferimento, in base alle competenze ed esperienza nei diversi ambiti, gli interventi di chirurgia ginecologica e l'impostazione terapeutica; lasciando ai centri minori il proseguimento della terapia e il follow up, per avvicinarsi al paziente e potenziare la sua presa in carico.

## ACTION POINTS

1. La Rete Oncologica non deve soltanto creare i presupposti per inserire l'innovazione all'interno del SSR ma deve anche creare gli strumenti per poterla valorizzare.
2. I pazienti e le associazioni che li rappresentano devono essere sempre più coinvolti in tavoli decisionali, anche in quelli che si occupano della stesura dei PDTA regionali di patologia.
3. Cogliendo l'esempio di quanto già fatto per il tumore alla mammella andrebbe introdotto un sistema istituzionalizzato per affrontare il tumore ovarico in maniera multidisciplinare.
4. Le cure oncologiche devono essere in parte traslate all'interno del territorio, portando le cure in prossimità del paziente, tenendo conto però di un giusto equilibrio tra ospedale e territorio. Per riuscire in questo però bisogna riscrivere il percorso del paziente cercando di creare un'offerta sanitaria più ergonomica.
5. E' necessario riorganizzare ed ottimizzare i percorsi sia a livello di Rete che all'interno dell'ospedale tenendo conto dell'innovazione.



**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Americo Cicchetti**, Professore ordinario di Organizzazione Aziendale alla Facoltà di Economia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Direttore ALTEMS

**Giulia Gioda**, Direttore Mondosanità

**Paolo Guzzonato**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Alessia Levaggi**, Oncologia Medica IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Serafina Mammoliti**, Dirigente Medico Oncologia Medica 1 IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

**Gabriella Paoli**, Alisa Regione Liguria

**Paolo Pronzato**, Direttore Oncologia Medica IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Coordinatore DIAR Oncoematologia Regione Liguria

**Barbara Rebesco**, Direttore SC Politiche del Farmaco Alisa Regione Liguria

**Simone Ruzza**, Delegato ANVOLT Cuneo - Referente FAVO Piemonte Liguria Valle d'Aosta

**Valerio Gaetano Vellone**, Professore associato di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Genova

**Claudio Zanon**, Direttore Scientifico Motore Sanità

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI:

