



Linee guida

TUMORI DELL'OVAIO



Coordinatore: Pierfranco Conte

Segretario Scientifico: Roberto Sabbatini

Estensori:

Angiolo Gadducci,
Sandro Pignata,
Giovanni Scambia

Referee AIOM

Antonella Savarese

Referee SIOG

Paolo Scollo

Indice

1. Introduzione.....	4
2. Classificazione dei livelli di evidenza	4
3. Dati epidemiologici	4
3.1 Neoplasie epiteliali.....	5
4. Fattori di rischio ed eziologia	5
4.1 Fattori genetici familiari	5
4.2 Fattori endocrini.....	6
4.3 Fattori ambientali	7
4.4 Nuove ipotesi patogenetiche	7
5. Fattori prognostici.....	7
5.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia	8
5.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia.....	8
6. Istopatologia e caratterizzazione biologica.....	9
7. Screening	13
8. Diagnosi e stadiazione	14
8.1 Inquadramento diagnostico.....	14
8.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico.....	15
9. Terapia chirurgica.....	15
9.1 Terapia chirurgica: citoriduzione chirurgica primaria	15
9.2 Terapia Chirurgica: citoriduzione chirurgica d'intervallo	17
9.3 Terapia chirurgica: citoriduzione della malattia in recidiva	18
10. Terapia medica.....	19
10.1 Terapia medica adiuvante : Stadio I e II secondo FIGO.....	19
10.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO.....	20
10.3 Chemioterapia intraperitoneale	21
10.4 Terapia di II linea.....	22
11. Tumori a basso grado di malignità (borderline).....	25
12. Follow-up.....	26
13. Bibliografia	27
14. Algoritmi.....	33
15. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	38

1. Introduzione

Questo lavoro è stato redatto da un gruppo interdisciplinare composto da ginecologi oncologi ed oncologi medici e si è avvalso della consulenza di radioterapisti, anatomopatologi e radiologi.

Il nostro intento è stato quello di riportare lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche per impostare la definizione di linee guida per la diagnosi ed il corretto trattamento delle neoplasie epiteliali ovariche, cercando di fare il punto sia sulle conoscenze acquisite, sia sui punti controversi e ancora oggetto di studio, per avere una visione d'insieme più esaustiva possibile.

2. Classificazione dei livelli di evidenza

Livelli di evidenze/forza delle raccomandazioni SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1 +	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1 -	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2 +	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Classificazione della forza delle raccomandazioni

A Comportamento o intervento fortemente raccomandato

B Comportamento o intervento raccomandato

C Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto

D Comportamento o intervento da non raccomandare

E Comportamento o intervento da disincentivare

3. Dati epidemiologici

L'80-90% dei tumori ovarici si presenta in donne in età compresa fra 20 e 65 anni, e meno del 5% in età pediatrica. Nella grande maggioranza dei casi (80%) si tratta di tumori benigni: il 60% di questi è diagnosticato in donne in età inferiore a 40 anni.

Il 15-20% dei tumori ovarici è maligno, e di questi il 90% è diagnosticato in donne in età superiore ai 40 anni. Infine, il 5-10% dei tumori ovarici è definito a malignità intermedia (*borderline*). A differenza dei tumori maligni, che si osservano prevalentemente in età avanzata, i tumori *borderline* sono più comuni in donne giovani con picco di incidenza nella quarta e quinta decade.

L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America (1,2). Nei paesi africani e nel sud-est asiatico si osservano meno di 2 nuovi casi all'anno per 100.000 donne, mentre in Europa e nel Nord America si registrano 15 nuovi casi anno per 100.000 donne.

3.1 Neoplasie epiteliali

Rappresentano il 60% delle neoplasie ovariche. Colpiscono sia le donne in età riproduttiva che quelle di età avanzata. Derivano dall'epitelio di superficie ovarico di origine mesoteliale. Sono classificate secondo il **tipo cellulare** (sieroso, mucinoso, endometriode, a cellule chiare, transizionale), e sottoclassificate (borderline, alto medio e basso grado di malignità) in base agli **aspetti architettrali**, alle **caratteristiche nucleari** ed alla presenza o assenza di **invasione stromale**. Quest'ultimo aspetto è di fondamentale importanza clinica perché si correla con la prognosi e quindi con l'approccio terapeutico.

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati. L'incidenza varia nelle diverse regioni, con tassi più elevati in Europa e Nord America, e tassi più bassi in Asia ed Africa; e varia con le fasce d'età mostrando un'incidenza in crescita dopo i 40 anni con un picco fra 50 e 70 anni. I fattori di rischio sono la nulliparità, l'infertilità, la prima gravidanza in età superiore ai 35 anni di età, l'età, la razza, l'obesità, l'esposizione al talco, la terapia sostitutiva ormonale a base di estrogeni, un pregresso tumore mammario, endometriale o colico oppure una storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica. Pattern familiari o ereditari si riscontrano in circa il 10% delle neoplasie maligne epiteliali. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoide (HNPCC) di tipo II. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2, e sono in realtà varianti fenotipiche della stessa mutazione genetica. Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1.8%, ma sale al 20-60% tra le donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2.

L'incidenza di questa malattia nei paesi industrializzati è in aumento, intorno a 17 casi su 100.000 per anno con una mortalità di 12/100.000 per anno; nel 60-70% dei casi esordisce in fase avanzata. Nel solo 2002, secondo i dati ISTAT, in Italia le morti per carcinoma ovarico sono state oltre 2.800.

Secondo il registro tumori AIOM; una donna su 74 si ammala di tumore ovarico nell'arco della vita e una su 104 muore per questa neoplasia. Il numero di tumori ovarici stimati per 2011, il 2020 ed il 2030 in Italia, assumendo che i tassi età specifici siano costanti nel tempo, sono rispettivamente di 4.770, 5.339, e 5.756. La prevalenza di questa neoplasia è rimasta stabile negli ultimi decenni intorno al 2%, mentre la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 38% nel 1990-1994 al 41% nel 2000-2004.

4. Fattori di rischio ed eziologia

Negli ultimi decenni alcuni studi epidemiologici avevano portato ad elaborare tre teorie riguardo alla eziologia dei tumori ovarici:

1. una storia familiare di malattia è un fattore associato ad un aumentato rischio di neoplasia (fattori genetici familiari);
2. l'ovulazione incessante e la stimolazione gonadotropinica può portare a mutazioni cellulari e favorire la trasformazione neoplastica (fattori endocrini);
3. l'ovaio può essere esposto all'azione di cancerogeni attraverso la vagina e le tube di Falloppio (fattori ambientali).

4.1 Fattori genetici familiari

Circa il 5-10% delle neoplasie ovariche riconosce, quale fattore di rischio principale, la familiarità.

Tra i fattori associati ad aumentato rischio di neoplasia ovarica assume massima rilevanza la storia familiare di tumore ovarico, con un aumento di rischio di 3.6 volte. Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci di suscettibilità genetica per questi tumori denominati

BRCA1 (q17) e BRCA2 (q13) (3). Mutazioni a carico di questi geni soppressori sono responsabili della maggior parte delle forme ereditarie di carcinoma ovarico epiteliale.

Le sindromi genetiche individuate sono:

- La Breast-ovarian cancer syndrome (legata a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- La site specific ovarian cancer syndrome (legata a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- La Sindrome di Lynch 2 (HNPCC) che include carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinomi endometriali, mammari, ovarici e altri con minore frequenza;
- Sindrome di Cowden, legata a una mutazione di PTEN, con associazione tra tumori ovarici e tumori cerebrali ;
- Sindrome di Gorlin, legata a una mutazione di PTC, con associazione tra tumori ovarici e nevi multipli.

4.2 Fattori endocrini

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. In particolare, donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto a donne che non hanno partorito.

Il fattore sterilità sembra essere correlato ad un maggiore rischio tumorale in relazione alla mancanza dell'effetto protettivo svolto dall'assetto endocrinologico della gravidanza.

Allo stato attuale non esistono però dati che permettano di convalidare tale ipotesi.

Anche i dati inerenti la terapia ormonale sostitutiva e l'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali (4).

Recenti studi su ampie casistiche sembrerebbero evidenziare che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare l'incidenza di carcinoma ovarico (5-7). Ad esempio uno studio di coorte danese condotto su 909,946 donne tra 50 e 79 anni ha riscontrato 2.681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha calcolato che, rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le *current users* avevano un rischio relativo [RR] per i tumori ovarici di 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) e per i carcinomi ovarici di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58) (7). Tuttavia il rischio diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 (IC 95% = 1.02-1.46) dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28) dopo 2-4 anni, 0.72 (IC 95% = 0.50-1.05) dopo 4-6 anni e 0.63 (IC 95% = 0.41-0.96) dopo più di 6 anni. Alcuni autori hanno suggerito che il rischio di carcinoma ovarico è aumentato maggiormente nelle donne in trattamento con estrogeni da soli o con terapia estro-progestinica sequenziale rispetto a quelle che assumono terapia estro-progestinica combinata continua (6,8). Un recente studio di coorte statunitense condotto su 54.436 donne in postmenopausa sembra confermare l'effetto protettivo dei progestinici sulla carcinogenesi ovarica. Rispetto alle donne che non avevano mai assunto ormoni, le "current users" di estrogeni da soli avevano un raddoppiamento del rischio di questa neoplasia (RR = 2.07, IC 95% = 1.50-2.85,) mentre le "past users" di soli estrogeni mostravano solo un modesto e non significativo incremento del rischio oncogeno. Viceversa né le "current" né le "past" users di estrogeni + progestinici avevano una aumentata di incidenza di carcinoma ovarico (9). Tuttavia, la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva a pazienti già trattati per carcinoma ovarico non influenza negativamente la prognosi (10-12).

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET è ancora incerto se l'uso di gonadotropine e/o clomifene citrato sia associato ad un aumento di neoplasie ovariche (13-15). Lavori di alcuni anni fa che riportavano un significativo incremento di incidenza non sono stati confermati da più recenti studi. D'altro canto l'inclusione sia di forme invasive che di forme borderline, le differenze nei protocolli utilizzati per l'induzione della ovulazione, i relativamente brevi periodi di follow-up, la bassa potenza statistica, e la mancanza di correzione per fattori confondenti in molti studi non consentono di trarre conclusioni definitive su questo argomento. (16-18).

Un aumentato rischio di neoplasia ovarica è stato osservato in pazienti con cancro della mammella, indicando la presenza di fattori eziologici comuni fra le due neoplasie.

4.3 Fattori ambientali

E' stata descritta un'associazione con l'esposizione di asbesto e talco, con l'abuso di alcol, l'obesità e una dieta ricca di grassi. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni.

4.4 Nuove ipotesi patogenetiche

Non sono state identificate nell'ovaio lesioni morfologiche che possano rappresentare precursori del carcinoma, e attualmente si ritiene che sia i tumori di tipo I sia quelli di tipo II originino da cellule di derivazione extra-ovarica che si impiantano secondariamente sulla gonade. (19)

Il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadico dell'ovaio e del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (serous tubal intraepithelial carcinoma [STIC]) spesso in corrispondenza della fimbria. (20) Questa lesione può rappresentare il precursore del carcinoma sieroso di alto grado sia nelle donne con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 sia nelle donne prive di tali mutazioni. La fimbria tubarica e' in stretto contatto con la superficie della gonade al momento della ovulazione, ed e' pertanto possibile che cellule epiteliali tubariche, distaccatesi dalla fimbria, si impiantino nell'ovaio. Lo STIC mostra iper-espressione della proteina p53 analogamente al carcinoma sieroso di alto grado. Il distacco di cellule dall'epitelio tubarico potrebbe spiegare anche lo sviluppo della endosalpingiosi, una lesione frequentemente associata a tumori sierosi di basso grado. Pertanto si ritiene attualmente che il carcinoma sieroso dell'ovaio sia di basso che di alto grado non derivi dall'epitelio superficiale dell'ovaio ma dall'epitelio tubarico. Il carcinoma endometrioide ed il carcinoma a cellule chiare sono correlati con l'endometriosi e verosimilmente si sviluppano da tessuto endometriale veicolato in sede ectopica per mestruazione retrograda. (21). I tumori mucinosi ed i tumori di Brenner potrebbero derivare attraverso un processo di metaplasia da foci di cellule epiteliali transizionali in prossimità della giunzione tubo-peritoneale. Questi nuovi concetti di carcinogenesi ovarica, se da un lato rendono ancora più complesse le problematiche dello screening di questa neoplasia, potrebbero modificare l'approccio preventivo nelle donne a rischio eredo-familiare. Se l'epitelio tubarico e' la fonte di origine dei tumori sierosi che rappresentano le neoplasie ovariche più frequenti, la chirurgia profilattica nelle donne a rischio potrebbe limitarsi alla salpingectomia bilaterale con conservazione delle gonadi e quindi con preservazione sia della funzione endocrina sia della fertilità, seppur con l'ausilio di tecniche di procreazione assistita.

5. Fattori prognostici

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%.

	Sopravvivenza a 5 aa.
Stadio I	70-90%
Stadio II	50-60%
Stadio III	20-40%
Stadio IV	10%

Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. (22)

5.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono (23) (EVIDENZA III):

- grado di differenziazione : il grado istologico è il fattore prognostico più importante nello stadio I;
- sottostadio (con particolare attenzione alla rottura, soprattutto pre-operatoria, della cisti) ;
- età del paziente;
- sottotipo istologico (a cellule chiare o indifferenziato → prognosi peggiore);
- crescita extracapsulare ;
- ascite;
- presenza di strette aderenze.

Sulla base di questi dati, è possibile identificare due classi di pazienti a diverso rischio di recidiva per gli stadi iniziali del tumore epiteliale ovarico (EVIDENZA III):

PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)

- Stadio IA o IB, grado 1-2
(sopravvivenza a 5 anni > 90 %)

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)

- Stadio IA o IB di grado 3
o stadio IC o II o
istotipo a cellule chiare
(sopravvivenza a 5 anni → 50-60 %)

E' fondamentale l'esecuzione di un'appropriata procedura chirurgica stadiativa per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e per una definizione prognostica adeguata. (24)
(RACCOMANDAZIONE A)

5.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- l'istotipo mucinoso, nella maggior parte dei casi la diagnosi è posta in stadio iniziale (stadio Ia); nei casi però di malattia in stadio avanzato spesso questo istotipo è associato a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino (25);
- istotipo a cellule chiare, rappresenta meno del 5% delle neoplasie ovariche maligne ed è caratterizzato da una diagnosi in stadio iniziale, da una ridotta sensibilità ai trattamenti con platino ed una prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico
- residuo di malattia dopo chirurgia primaria (debulking subottimale) (26)

La sopravvivenza globale e libera da malattia delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato è direttamente correlata alla quantità di tumore residuo dopo l'intervento chirurgico. La definizione di debulking ottimale è stata cambiata diverse volte negli ultimi venti anni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a nessun residuo tumorale. Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoreduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico (Livello di evidenza 1++, RACCOMANDAZIONE A). Una meta-analisi su 6885 pazienti in stadio III-IV trattate con chemioterapia a base di platino nell'ambito di studi clinici controllati ha confermato che il debulking ottimale è una delle più importanti variabili prognostiche. Ogni aumento del 10% nella percentuale di citoreduzione massimale si associava ad un incremento del 5.5% nel tempo di sopravvivenza mediana (26).

- livelli sierici di CA125. Dopo exeresi chirurgica radicale la emivita del CA125 è di circa sei giorni. La persistenza di livelli superiori la norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di

chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. (27) Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con valori i più bassi di nadir più bassi hanno una prognosi migliore. (28)

In uno studio condotto nell'Illinois su 351 pazienti con carcinoma ovarico, non è stata trovata alcuna differenza razziale nella distribuzione per stadio alla diagnosi o in altre caratteristiche tumorali. Tuttavia, dopo correzione per le comuni variabili prognostiche, l' HR per il rischio di morte da carcinoma ovarico era 2.2 nelle donne di colore rispetto alle bianche, il che può essere in gran parte attribuito a cause sociali (29).

Donne BRCA- mutate con carcinoma ovarico hanno una prognosi migliore delle donne con carcinoma ovarico non ereditario. Le prime sono caratterizzate da istologia sierosa, da più alta percentuale di risposta alla prima e alle successive linee di chemioterapia a base di platino, da più lungo intervallo libero da trattamento tra le recidive, e da migliore sopravvivenza globale (profilo "BRCAness") (30). Con la tecnologia dei microarrays, un profilo "BRCAness" è stato identificato anche in carcinomi ovarici in donne prive di mutazioni germline. La presenza di un tale profilo identifica un sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico sporadico a prognosi migliore, e con una ottima responsività al platino e agli agenti PARP inibitori. (31)

Secondo un recente studio la prognosi del carcinoma ovarico nelle donne con sindrome di Lynch è migliore di quella delle donne, sempre con carcinoma ovarico, ma con mutazioni dei geni BRCA o della popolazione generale. Cio' può essere dovuto alla elevata percentuale di tumori in I-II stadio alla diagnosi (> 80%) nelle donne con sindrome di Lynch (33) che spesso si sottopongono ad una sorveglianza intensiva.

6. Istopatologia e caratterizzazione biologica

Le neoplasie ovariche possono derivare dall'epitelio celomatico di superficie di derivazione Mulleriana, dai follicoli e dallo stroma corticale ed infine dagli ovociti. Attualmente è raccomandata una terminologia comune che fa riferimento al sistema classificativo riformulato nel 2002 dalla WHO (World Health Organization) che prevede la differenziazione fra tumori ovarici primitivi e secondari. I primitivi originano dai tre elementi che costituiscono l'ovaio: l'epitelio di superficie, che a sua volta deriva embriologicamente dai dotti mulleriani, lo stroma ovarico e i cordoni sessuali, e le cellule germinali che migrano all'ovaio dal sacco vitellino e che sono totipotenti. I tumori secondari sono quelli che metastatizzano all'ovaio da neoplasie primarie extraovariche. In questa categoria vanno compresi anche i tumori che si estendono alle ovaie direttamente da organi adiacenti (Tabella A).

Tabella A - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE (modificata da WHO, 2002)	
TUMORI EPITELIALI	
Tumori sierosi	
•	Benigni
	Cistoadenoma
	Papilloma di superficie
	Cistoadenofibroma
•	Borderline
	Tumori a basso potenziale di malignità
•	Maligni
	Carcinoma infiltrante
Tumori mucinosi	
•	Benigni
	Cistoadenoma
	Papilloma di superficie
	Cistoadenofibroma
•	Borderline
	Tumori a basso potenziale di malignità
•	Maligni
	Carcinoma infiltrante

Tabella A - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE (modificata da WHO, 2002)	
Tumori endometrioidi	
•	Benigni
	Cistoadenoma
	Cistadenofibroma
•	Borderline
	Tumori a basso potenziale di malignità
•	Maligni
	Carcinoma infiltrante
Tumori a cellule chiare	
•	Benigni
	Cistoadenoma
•	Borderline
	Tumori a basso potenziale di malignità
•	Maligni
	Carcinoma infiltrante
Tumori a cellule transizionali	
•	Benigni
	Tumore di Brenner
•	Borderline
	Tumore di Brenner a basso potenziale di malignità
•	Maligni
	Tumore di Brenner maligno
	Carcinoma a cellule transizionali
Tumori a cellule squamose	
•	Maligni
	Carcinoma a cellule squamose
Tumori epiteliali misti	
•	Benigni
•	Borderline
•	Maligni
Tumori indifferenziati	
•	Maligni
	Carcinoma indifferenziato
	Adenocarcinoma NOS
TUMORI DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI	
Tumori della granulosa e stremali	
•	Tumore a cellule della granulosa
	tumore a cellule della granulosa giovanile
	tumore a cellule della granulosa dell'adulto
•	Tumori del gruppo fibroma-tecoma
	Tecoma
	tecoma tipico
	tecoma luteinizzato
	Fibroma
	fibroma cellulato
	Fibrosarcoma
	tumore stromale sclerosante
	tumori non classificabili

Tabella A - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE (modificata da WHO, 2002)	
Tumori a cellule del Sertoli-Leydig	
•	Tumori a cellule del Sertoli-Leydig
	tumori ad elevato grado di differenziazione
	tumori a medio grado di differenziazione
	tumori a scarso grado di differenziazione
	tumori a cellule del Sertoli-Leydig con elementi eterologhi
	tumori a cellule del Sertoli-Leydig variante retiforme
	tumori a cellule del Sertoli
Tumori dei cordoni sessuali misti o inclassificabili	
Tumori a cellule steroidee	
TUMORI A CELLULE GERMINALI	
Tumori a cellule germinali immature	
•	Disgerminoma
•	Carcinoma embrionale
•	Coriocarcinoma
•	Tumore del sacco vitellino (Yolk sac tumour)
•	Teratoma immaturo
Tumori a cellule germinali mature	
•	Teratoma maturo cistico
•	Teratoma maturo cistico con trasformazione maligna (carcinoma squamoso)
TUMORI METASTATICI	

La caratterizzazione prognostica del tumore ovarico basata sui classici parametri clinico-patologici (stadio FIGO di malattia, istotipo, grado di differenziazione, malattia residua dopo trattamento chirurgico) risulta, oggi, insufficiente essendo emersa l'evidente rilevanza prognostica di alcuni fattori correlati alla biologia del tumore.

E' stato proposto recentemente un modello dualistico per la patogenesi del carcinoma ovarico che viene suddiviso in due categorie denominate tipo I e tipo II. (32-36)

I tumori di tipo I comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometriode di basso grado, il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma mucinoso ed il tumore di Brenner. Queste neoplasie hanno in genere un decorso clinico indolente, sono diagnosticate spesso in stadio iniziale, presentano raramente mutazioni del gene p53, e sono geneticamente stabili. Ogni variante istologica ha un distinto profilo molecolare, con mutazioni di diversi geni coinvolti in differenti vie di trasduzione del segnale, quali KRAS, BRAF, CTNNB1, PTEN, PIK3CA e ARID1A. I tumori di tipo II, che rappresentano il 75% dei casi, comprendono il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometriode di alto grado, il carcinoma indifferenziato ed il carcinosarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico molto aggressivo, sono spesso in stadio avanzato alla diagnosi, hanno una mutazione del gene p53 nell' 80% dei casi e sono geneticamente instabili. Non di rado queste neoplasie, anche se sporadiche e non ereditarie, hanno un deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa (*homologous recombination* [HR]) essenziali per la riparazione del DNA .

Al momento ci sono poche circostanze nelle quali la conoscenza di un fattore prognostico guida la terapia delle pazienti con carcinoma ovarico. Con l'aumento della conoscenza dei meccanismi di azione di differenti farmaci, e con l'introduzione di nuovi farmaci nella pratica clinica, la caratterizzazione di fattori prognostici e/o predittivi sul tessuto neoplastico, da parte del patologo, può consentire di selezionare i farmaci per una terapia mirata. La caratterizzazione di marcatori tumorali predittivi di risposta potrebbe essere utile per selezionare trattamenti modulati.

Tra i fattori prognostici, uno dei più studiati è rappresentato dall'angiogenesi. L'importanza della formazione di nuovi vasi nella progressione tumorale è stata sottolineata da studi che hanno mostrato come il potenziale angiogenetico sia correlato a cattiva prognosi.

La valutazione quantitativa della microdensità vascolare del tumore è stata studiata in diverse neoplasie solide, ed anche nel carcinoma ovarico, e correlata con l'evoluzione clinica. Inoltre fra i markers dell'angiogenesi, il "vascular endothelial growth factor" (VEGF), che ha capacità di stimolare la proliferazione di cellule endoteliali in vitro e che possiede attività angiogenetica in vivo, quando è iper-espresso dalle cellule del tumore risulta correlato con una evoluzione sfavorevole. In particolare, in un recente studio l'espressione del VEGF-C è risultato essere una variabile prognostica indipendente sfavorevole per la sopravvivenza libera da progressione. (37) Tali dati sperimentali sostengono l'impiego di farmaci VEGF inibitori per sopprimere la neoangiogenesi tumorale.

D'altro canto i recenti studi clinici randomizzati GOG 218, ICON 7 e OCEANS, confermano il beneficio clinico dell'aggiunta del bevacizumab al trattamento chemioterapico sia di prima linea che di seconda linea nel carcinoma ovarico.

Tra i fattori prognostici del carcinoma ovarico occorre sottolineare il ruolo dell'espressione dell'enzima ciclo-ossigenasi-2 (COX-2). (38) La produzione di COX-2 è stimolata da agenti quali citochine infiammatorie, e fattori di crescita. Dati recenti suggeriscono inoltre il ruolo di COX-2 nel processo dell'angiogenesi: l'espressione di COX-2 è correlata con la produzione di VEGF, la migrazione di cellule endoteliali e la formazione di reti vascolari. Studi recenti hanno mostrato come anche nelle malignità ovariche, l'angiogenesi sia strettamente correlata alla iper-espressione di COX-2 e che entrambi siano più espressi nelle pazienti con carcinoma ovarico con bassa sopravvivenza, rispetto alle pazienti che mostrano una lunga sopravvivenza.

Tra i fattori biologici studiati, la p53 ha mostrato di svolgere un ruolo determinante nella responsività alla chemioterapia, in particolare è emerso che una sovraespressione della p53 correla con una minore responsività ai composti del platino e dunque una prognosi peggiore, ma migliore risposta ai regimi contenenti taxani. Il successo dell'associazione Taxolo/Platino sembra riflettere l'efficacia dei farmaci su diverse popolazioni cellulari ognuna con un quadro mutazionale differente. Le mutazioni della p53 sono presenti in circa il 70% dei tumori ovarici.

Molte evidenze scientifiche hanno confermato il ruolo determinante della proteina p21 nel modulare l'azione della p53 bloccando il ciclo cellulare e favorendo l'apoptosi indotta da agenti genotossici. La positività immunostochimica per tale proteina, in cellule di tumore ovarico, sembra correlare con una migliore prognosi. La presenza di inattivazione dell'inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti p16 in tessuti carcinomatosi ovarici è stata da alcuni autori associata a ridotta risposta alla chemioterapia e a prognosi sfavorevole. (39-42) Ad esempio l'analisi immunostochimica dei campioni chirurgici di 300 pazienti arruolate in uno studio randomizzato del gruppo AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) ha dimostrato che le donne con tumore p16 negativo avevano una sopravvivenza peggiore all'analisi multivariata (OR= 2.41, IC 95% = 1.30-4.46, p=0.009) (42).

La *human telomerase reverse transcriptase* (hTERT) rappresenta la subunità catalitica del complesso enzimatico telomerasi, che sintetizza le sequenze di DNA terminale che vanno perdute durante la mitosi. Indagini immunostochimiche hanno evidenziato una moderata-forte colorazione nucleare per h-TERT in circa l'85% dei carcinomi sierosi ovarici. Una elevata espressione di hTERT è stata da alcuni correlata ad una miglior risposta a chemioterapia a base di platino. Tuttavia il significato prognostico dell'hTERT nel carcinoma ovarico è ancora incerto (43).

Recentemente sono usciti molti lavori sul significato prognostico di altri fattori biologici, quali l'espressione tissuale dell'Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) (44), del c-myc (45), dell'ERCC1 (enzima implicato nel meccanismo del nucleotide excision repair) (46), del trop-2 (antigene di superficie cellulare espresso in maniera differenziale nelle cellule carcinomatosi ovariche sierose rispetto alle cellule epiteliali ovariche normali) (47) e del CD157 (molecola della superficie cellulare che regola la diapedesi dei leucociti durante il processo infiammatorio). Questi biomarcatori attualmente sono oggetto di ricerca e non hanno ancora una rilevanza nella pratica clinica.

Prospettive future per il management delle pazienti con carcinoma ovarico possono essere riassunte nei seguenti punti: 1) studio di fattori prognostici bio-molecolari su serie di casi omogenei, 2) caratterizzazione fenotipica del singolo caso, 3) terapia modulata alle caratteristiche molecolari del singolo tumore (target therapy). (48).

Ad esempio i futuri trial clinici sul trattamento del carcinoma ovarico dovrebbero stratificare le pazienti sulla base delle caratteristiche morfologiche e molecolari. Infatti i farmaci chemioterapici classici, attivi nei confronti dei tumori di tipo II rapidamente proliferanti, potrebbero essere meno efficaci nei tumori di tipo I che sono a crescita assai più lenta, e che pertanto necessitano di approcci terapeutici innovativi.

7. Screening

Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce. In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del Ca125 (49). E' noto però quanto sia limitato il valore predittivo di queste indagini: il valore predittivo positivo del CA125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa alla valutazione ecografica della pelvi. E' per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale (50).

Un recente trial multicentrico statunitense ha reclutato 78.216 donne di età compresa tra 55 e 74 anni, che sono state randomizzate in un gruppo sottoposto a screening annuale con dosaggio del CA125 per 6 anni e con ecografia trans-vaginale per 4 anni ed in un gruppo di controllo non sottoposto a screening (51). Dopo un follow-up superiore a 13 anni, e' stato diagnosticato un carcinoma ovarico in 212 donne sottoposte a screening e in 176 donne di controllo con un rischio relativo di 1.21 (IC 95% = 0.99-1.54). Le morti per carcinoma ovarico sono state 118 nelle prime e 100 nelle seconde, con un rischio relativo di 1.18 (IC 95% = 0.91-1.54). Delle 3.285 donne sottoposte a chirurgia per un esame falso positivo, 166 hanno avuto almeno una complicanza grave. Secondo questo studio, pertanto, lo screening del carcinoma ovarico basato sul CA125 e sulla ecografia trans-vaginale non riduce la mortalità per questa neoplasia nella popolazione generale, e può causare inoltre una incidenza non trascurabile di morbidità iatrogena per interventi chirurgici non necessari. (51)

Le misurazioni seriate nel tempo del CA 125 sono più affidabili di un singolo valore dell'antigene al di sopra di un valore di cut-off nello screening del carcinoma ovarico. (56) Dalla curva di regressione lineare del log CA 125, può essere calcolato con un particolare algoritmo il rischio di carcinoma ovarico (risk of ovarian cancer [ROC]). E' attualmente in corso uno studio randomizzato inglese denominato United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), che ha randomizzato 202.638 donne in postmenopausa a sottoporsi a nessuno screening ovvero a screening annuale con dosaggio del CA 125 interpretato secondo l'algoritmo ROC con il ricorso all'ecografia trans-vaginale come esame di secondo livello (screening multimodale) ovvero a screening annuale con la sola ecografia trans-vaginale (screening ultrasonografico). L'obiettivo primario dello studio e' valutare l'impatto dello screening sulla mortalità da carcinoma ovarico. (52)

Secondo un recente studio, il dosaggio combinato di sei biomarcatori, la leptina, la prolattina, la osteopontina, l'insulin-like growth factor II (IGF-II), il macrophage inhibitory factor (MIF) e il CA125 avrebbe una sensibilità del 95.3% ed una specificità del 99.4% per il carcinoma ovarico, assai superiore a quella del Ca125 da solo. Il dosaggio di questo panel di antigeni (OVALiFE test) dovrebbe essere valutato nello screening di pazienti ad alto rischio per questa neoplasia, quali ad esempio quelle con familiarità positiva per carcinoma ovarico o per carcinoma mammario, specie se al di sotto di 50 anni, o quelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2 o appartenenti a famiglie con sindrome di Lynch 2. (53).

Le nuove biotecnologie, in particolare la spettroscopia di massa, hanno permesso di individuare il pattern proteomico nel siero che discrimina la patologia ovarica neoplastica da quella benigna, con tests riproducibili e sensibili. (54).

La completa validazione di tali procedure laboratoristiche insieme alle classiche indagini di screening potrà, in futuro, consentire forse di formulare diagnosi in fasi più precoci con migliori risultati in termini terapeutici e prognostici.

I futuri lavori dovranno tener conto delle nuove teorie sulla patogenesi del carcinoma ovarico e sulle sempre maggiori evidenze di una origine extra-ovarica di questa neoplasia.

8. Diagnosi e stadiazione

8.1 Inquadramento diagnostico

La presenza di una massa annessiale deve, indipendentemente dall'età della paziente, far sospettare una neoplasia maligna.

Nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzia:

- massa pelvica mono o bilaterale di consistenza solida o solida-cistica, spesso fissa nella pelvi ;
- massa pelvica associata a disturbi da compressione sulle strutture pelviche quali pollacchiuria, stipsi, dolore pelvico;
- presenza di distensione addominale ,

si rendono necessarie ulteriori indagini quali principalmente:

- l'accurata raccolta dei dati anamnestici;
- ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore; dosaggio dei marcatori sierici (CA125 e HE4) eventualmente associato al dosaggio del CEA e del CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica);
- il nuovo antigene tumorale sierico, detto Human epididymal secretory protein (HE4), sembra offrire promettenti risultati nella diagnosi differenziale delle tumefazioni annessiali (55,56). Questo marcatore sembra avere una sensibilità per il carcinoma ovarico superiore a quella del Ca125 soprattutto nelle stadi iniziali . Sono auspicabili studi prospettici multicentrici che valutino l' utilità del dosaggio di HE4 in aggiunta a quello del CA 125 nella diagnostica delle masse pelviche;
- se il sospetto clinico è confermato la paziente deve essere sottoposta ad intervento chirurgico previa esecuzione dell'Rx torace e della TAC addomino-pelvica . Quest'ultimo esame da informazioni sulla diffusione peritoneale e retro-peritoneale di malattia, che possono essere molto importanti per la programmazione chirurgica;
- la PET/TC sembra essere un esame molto promettente in questo setting clinico (57). In un recente lavoro Italiano, la PET/TC ha dimostrato una sensibilità ed una specificità del 78% e 68%, rispettivamente. La PET/TC sembra rappresentare una tecnica di imaging piu' accurata della TC nella stadiazione prechirurgica e nella pianificazione terapeutica del carcinoma ovarico (57). L'integrazione della PET/TC con la laparoscopia potrebbe essere utile per identificare le pazienti con più elevata probabilità di citoriduzione chirurgica primaria ottimale (58);
- in caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (T. di Krukenberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici quali una rettoscopia, una cistoscopia o una gastroscopia;
- la diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa;
- le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie) (59). La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi che alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione anatomica della malattia;
- un up-date dello studio clinico randomizzato ACTION con un follow-up mediano di 10.1 anni ha confermato l'importanza della stadiazione chirurgica intensiva nel carcinoma ovarico apparentemente iniziale (60).

8.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.
 Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta
 Stadio IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.
 Stadio IC Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie, o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
- **Stadio II:** Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.
 Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.
 Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici.
 Stadio IIC Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
- **Stadio III:** Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentate al piccolo intestino o all'omento.
 Stadio IIIA Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.
 Stadio IIIB Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.
 Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o inguinali positivi.
- **Stadio IV:** Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con esame citologico positivo; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

Alcuni autori classificano in II stadio un carcinoma ovarico in I stadio patologico che presenta estese aderenze, anche se le linee guida FIGO su questo argomento non sono chiare e i dati in letteratura sono molto scarsi. Tuttavia un recente studio retrospettivo suggerisce di non sovrastadiare queste pazienti. Infatti, la sopravvivenza a 5 anni era significativamente migliore nelle donne con stadio I con estese aderenze rispetto a quella delle donne con diffusione pelvica extra-ovarica di malattia (II stadio patologico) (61).

9. Terapia chirurgica

9.1 Terapia chirurgica: citoreduzione chirurgica primaria

L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta 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. Evidenziata una massa ovarica sospetta, si procede al prelievo del liquido peritoneale o lavaggio peritoneale (minimo 250 cc), alla rimozione della neoformazione cercando di evitarne la rottura/spillage e all'invio all'anatomopatologo per l'esame al congelatore. Se la diagnosi è di neoplasia maligna si procede alla stadiazione chirurgica intensiva (Livello di evidenza I++, grado di raccomandazione A).

Talvolta il ginecologo oncologo si trova di fronte ad una diagnosi incidentale di carcinoma ovarico in cui lo stadio di malattia viene valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, mentre la letteratura è abbastanza concorde rispetto alla necessità di una ristadiazione

chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia (Livello di evidenza 1++RACCOMANDAZIONE C)

La chirurgia del carcinoma ovarico è essenzialmente una chirurgia laparotomica; la tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiazione 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, con un approccio mininvasivo che in caso di inoperabilità della paziente, le consenta un precoce inizio del trattamento chemioterapico (Livello di evidenza 2+RACCOMANDAZIONE C).

A tale proposito è attualmente in corso uno studio multicentrico prospettico di coorte per verificare l'efficacia della laparoscopia nel descrivere la diffusione intraperitoneale di malattia (Protocol ID: OlympiMITO 13, NCT01595204).

Oramai la letteratura è concorde a sconsigliare la procedura di "second look", ossia la valutazione chirurgica dopo chemioterapia, nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi (Livello di evidenza I+, grado di raccomandazione A).

• **STADI INIZIALI**

Circa un quarto delle pazienti affette da carcinoma ovarico si presenta con una malattia in uno stadio clinico apparentemente iniziale (I o II). Il rationale della chirurgia in questi stadi è l'asportazione dell'apparato genitale e la valutazione dell'estensione anatomica della malattia.

Una revisione della letteratura effettuata dalla Cochrane Collaboration (62) ha evidenziato come non esistano sufficienti dati per raccomandare l'approccio laparoscopico nella chirurgia iniziale; infatti i dati sono discordanti e alcuni autori hanno riscontrato un peggioramento della prognosi per le donne trattate in via laparoscopica, verosimilmente legato ad una maggiore incidenza di rottura delle cisti neoplastiche (Livello di evidenza 2-; Grado di raccomandazione C).

Le procedure di stadiazione devono comprendere secondo quanto previsto dalla FIGO Cancer Committee:

- ovarosalpingectomia contro laterale ed isterectomia;
- omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente) o totale se l'omento è sede di lesioni sospette;
- in assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi di impianto di neoplasia per caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere);
- appendicectomia, soprattutto se l'appendice è macroscopicamente coinvolta o l'istotipo della lesione è mucinoso;
- biopsie dei linfonodi pelvici e lombo-aortici palpabili.

La linfoadenectomia è attualmente raccomandabile negli stadi iniziali e nei trattamenti conservativi (Livello di evidenza I- grado di raccomandazione B)

In pazienti giovani e desiderose di prole, in presenza di carcinoma ovarico in stadio apparentemente iniziale (IA G1-2 non a cellule chiare) è possibile un atteggiamento conservativo con preservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale. Si deve procedere in questi casi ad un'accurata esplorazione dell'ovaio residuo (su cui si possono eseguire biopsie superficiali su aree sospette) e ad un'isteroscopia con biopsia endometriale o ad un esame frazionato della cavità uterina (la cui positività permette di classificare in stadio IIA un tumore apparentemente confinato alla gonade). È sconsigliata la biopsia a cuneo dell'ovaio contro laterale macroscopicamente sano, per il rischio di indurre una sterilità su base meccanica. Nei casi di carcinoma endometriode dell'ovaio, l'isteroscopia o l'esame frazionato della cavità uterina possono anche evidenziare l'eventuale presenza di un carcinoma sincro dell'endometrio. (63)

La chirurgia conservativa deve comunque associarsi ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale (Livello di evidenza 2++; Grado di raccomandazione A).

- **STADI AVANZATI**

La chirurgia citoriduttiva di prima istanza è il momento più importante del trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato.

Le procedure da eseguire comprendono sempre:

- l'isterectomia totale extra fasciale con annessectomia bilaterale;
- omentectomia totale;
- appendicectomia;
- asportazione di linfonodi pelvici e aortici solo se aumentati di volume;
- asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

Talvolta, allo scopo di eseguire un trattamento chirurgico adeguato queste pazienti devono essere sottoposte ad asportazione di tratti dell'apparato gastrointestinale (più frequentemente l'intestino) o della milza, spesso coinvolti dalla malattia.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno definitivamente confermato che il residuo tumore post chirurgico è un fattore prognostico indipendente (64,65) La sopravvivenza globale e libera da malattia di queste pazienti è direttamente correlata alla quantità di tumore residuo dopo l'intervento chirurgico. La definizione di debulking ottimale è stata cambiata diverse volte negli ultimi venti anni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a nessun residuo tumorale. Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico (Livello di evidenza I++, RACCOMANDAZIONE A).

La linfadenectomia sistematica pelvica e lombo aortica sistematica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa, infatti evidenzia un numero di metastasi linfonodale superiore rispetto al campionamento (22% vs 9% secondo un recente studio randomizzato italiano), mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico. Infatti un recente studio clinico randomizzato ha evidenziato che le pazienti sottoposte a linfadenectomia radicale sistematica hanno un prolungamento significativo del tempo alla progressione di malattia, senza però alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale (66) (Livello di evidenza I-, RACCOMANDAZIONE B).

L'efficacia terapeutica della linfadenectomia sistematica pelvica e aortica confrontata con la sola asportazione dei linfonodi ingranditi in casi di carcinoma ovarico avanzato è oggetto di uno studio multicentrico internazionale randomizzato (Protocol ID: LION, NCT00712218).

9.2 Terapia Chirurgica: citoriduzione chirurgica d'intervallo

Nei casi nei quali non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento, la terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo tempo e successivamente all'inizio del trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica è definita "chirurgia di intervallo". Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per diminuire il rischio di complicanze perioperatorie a parità di risultati terapeutici.

In passato uno studio randomizzato dell'EORTC aveva concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo 2-3 cicli di chemioterapia a base di platino era in grado di aumentare la sopravvivenza (67). Al contrario lo studio GOG 152 non aveva mostrato un vantaggio nel praticare una chirurgia di intervallo nelle pazienti sottoposte a citoriduzione non ottimale. (68).

In questo ambito è stato recentemente pubblicato uno studio randomizzato di fase III dell'EORTC, che non evidenzia sostanziali vantaggi in termini di OS e PFS tra chirurgia primaria e chirurgia di intervallo a parità di residuo tumore post-chirurgico. Tuttavia i notevoli bias dello studio, tra cui principalmente la bassa percentuale di citoriduzioni ottimali riportate (41.6%), rendono difficile trarre conclusioni definitive. (69)

Inoltre una recente metanalisi ha evidenziato come non ci siano evidenze esaustive nel determinare se la chirurgia di intervallo migliori o riduca la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoriduzione primaria.

La chirurgia di intervallo sembrerebbe mostrare un beneficio solo nelle pazienti in cui la chirurgia primaria non sia stata effettuata da un ginecologo oncologo o sia stata poco estesa (70).

Per tali motivi, l'approccio chirurgico primario è ancora considerato il trattamento di scelta, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato ASA (Livello di evidenza 1+, RACCOMANDAZIONE C).

9.3 Terapia chirurgica: citoriduzione della malattia in recidiva

Il ruolo della chirurgia nella recidiva di malattia è complesso e tutt'ora non del tutto definito. Le tre principali indicazioni alla chirurgia possono includere probabilmente l'alleviamento dell'ostruzione intestinale in casi selezionati, il debulking del tumore nelle pazienti che presentano recidiva platino-sensibile, e la rimozione dei singoli siti di malattia che sono sintomatici o a crescita lenta. È attualmente in corso uno studio multicentrico randomizzato tedesco (AGO-OVAR DESKTOP 3) sull'efficacia del trattamento chirurgico nel carcinoma ovarico recidivante. Alcuni autori inoltre, propongono di associare alla chirurgia secondaria con assenza di residuo tumorale macroscopico, una chemioipertermia intraperitoneale, con infusione di chemioterapico ad alta temperatura (41.5°C). È stato infatti dimostrato come il platino ed altri agenti chemioterapici penetrino più profondamente nel tessuto tumorale in condizioni di ipertermia, e che a temperature di 40-43 °C le cellule neoplastiche diventino più chemio-sensibili grazie ad un aumento intracellulare della concentrazione dei farmaci e ad una alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA. Le opinioni degli esperti a questo riguardo restano controverse; è attualmente in corso uno studio italiano prospettico multicentrico randomizzato sull'efficacia della chemio ipertermia intraoperatoria quando associata a chirurgia secondaria con residuo tumore ottimale in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile (Protocol ID: HORSE; NCT01539785).

Chemioterapia neoadiuvante

La riduzione del volume tumorale residuo ha il vantaggio di comportare una maggiore penetrabilità nella cellula dei chemioterapici, aumentare la risposta al trattamento mediante la sincronizzazione dei processi di divisione cellulare delle micro metastasi e ridurre il numero di cicli necessari ad eradicare la malattia residua, prevenendo l'insorgenza di fenomeni di chemioresistenza. Da una metanalisi di 81 studi effettuata da Bristow su 6.885 pazienti è emerso un'incremento del 5.5% della sopravvivenza mediana proporzionale all'aumento del 10% del numero di citoriduzioni ottimali. Nei casi avanzati, sottoposti a citoriduzione sub-ottimale o inoperabili è possibile prendere in considerazione la chemioterapianeoadiuvante seguita da chirurgia (71). Nel 1995 sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico randomizzato del Gynecological Cancer Cooperative Group (GCG) dell'EORTC che mostrano come una chirurgia d'intervallo dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza (72). Tali dati, tuttavia, non sono stati confermati da un successivo studio del GOG (73). (Livello di evidenza 1+; forza della raccomandazione B).

Più di recente uno studio dell'EORTC ha arruolato 718 pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIc e IV, randomizzate a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia vs chirurgia citoriduttrice primaria seguita da chemioterapia. Non si sono osservati vantaggi aggiuntivi in termini di PFS (12 mesi in entrambi i bracci) ed OS (29 vs 30 mesi) nel gruppo di pazienti trattate con chemioterapia neo-adiuvante in confronto all'approccio standard (74). L'esito di questo studio suggerisce che in pazienti non citoriducibili in prima istanza possono giovare della chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia (Livello di evidenza 1-, forza della raccomandazione B).

10. Terapia medica

10.1 Terapia medica adiuvante : Stadio I e II secondo FIGO

In questo sottogruppo di pazienti con tumore confinato alla pelvi è necessaria un'accurata stadiazione chirurgica (istero-annessiectomia, omentectomia, washing peritoneale, biopsie peritoneali e valutazione del retro peritoneo e dell'area pelvica e paraortica) che rimane un fattore prognostico indipendente ed incide nella scelta terapeutica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva (livello di evidenza 2+, forza di raccomandazione A).

Il trattamento delle forme di carcinoma ovarico precoce è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, in molti casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante.

Da analisi multivariate delle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori ovarici epiteliali, sono stati identificati quali fattori prognostici indipendenti: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura intraoperatoria della capsula ovarica), l'età della paziente, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite. Da uno studio di Vergote e coll. condotto in donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale il grading, seguito dalla rottura capsulare pre o intra-chirurgica, la bilateralità del tumore e l'età sono risultati i fattori prognostici maggiormente correlati alla sopravvivenza libera da progressione (75). Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica le pazienti con carcinoma ovarico iniziale sono suddivise in tre differenti categorie di rischio. Sono generalmente ritenute a basso rischio le pazienti in stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante (livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione D). Le pazienti con malattia in stadio FIGO Ia-Ib moderatamente differenziata appartengono al rischio intermedio. I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic-II o a cellule chiare sono ritenute ad alto rischio, in quanto associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante. (livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione A) Rientrano in questo gruppo le pazienti con rottura intraoperatoria della neoplasia in addome.

Due ampi studi internazionali ICON-1 e ACTION (76), hanno randomizzato, dopo chirurgia primaria, pazienti con malattia in stadio iniziale alla semplice osservazione ovvero ad un trattamento chemioterapico adiuvante con regimi a base di platino per 4-6 cicli. I risultati hanno mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore delle pazienti sottoposte a chemioterapia (circa il 7% a 5 anni), particolarmente evidente nel sottogruppo non sottoposto a chirurgia stadiativa ottimale (livello di evidenza 1++, forza di raccomandazione A).

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 single agent per 4-6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5/paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, sebbene non esistano studi di confronto tra i due schemi. Quanto al numero di somministrazioni, in uno studio randomizzato (GOG 157) è emerso un vantaggio solo in termini di disease free survival per le pazienti sottoposte a 6 cicli di trattamento con carboplatino e taxolo rispetto ai soli 3 cicli, senza un reale beneficio in termini di overall survival (77). (livello di evidenza 1+, forza di raccomandazione B). Il vantaggio a favore dei 6 cicli rispetto a 3 è emerso maggiormente in analisi di sottogruppo per le pazienti con istotipo sieroso papillare di alto grado (78). (livello di evidenza 1-, forza di raccomandazione B). Futuri studi mirati all'individuazione di biomarcatori molecolari e genetici che consentano una migliore definizione delle classi di rischio negli stadi precoci, riusciranno a puntualizzare il ruolo della chemioterapia adiuvante in questi pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

10.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO

L'attuale gestione terapeutica ottimale nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIb e IV sec. FIGO) fonda la sua solidità nella corretta integrazione tra chirurgia e terapia medica.

Al momento, lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni). La scelta di tale regime terapeutico è frutto dei risultati ottenuti nel tempo da numerosi studi clinici che hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia contenete taxolo e la pari efficacia degli schemi con carboplatino rispetto al cisplatino. (GOG 111, GOG 114, GOG 158 ed AGO OV.10) (livello di evidenza I, forza di raccomandazione A) (79-82) (livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione A).

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale il 70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Numerosi sforzi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per migliorare la efficacia della chemioterapia di I linea. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco, l'utilizzo di nuove doppiette o la modifica del timing del trattamento. I benefici ipotizzati dell'aggiunta di un terzo farmaco non cross-resistente (gemcitabina, topotecan) alla combinazione carboplatino/paclitaxel sono stati smentiti dai risultati dello studio del Gynecologic Cancer Intergroup (GOG 182-ICON 5, Studio canadese, Studio AGO) che hanno confermato carboplatino e taxolo come trattamento standard (78-81) (livello di evidenza 1++, forza di raccomandazione D).

La sostituzione del paclitaxel con un farmaco alternativo non ha mostrato vantaggi in termini di PFS e OS alla luce dei risultati dello studio MITO 2 che ha valutato la sostituzione del paclitaxel con la doxorubicina liposomiale peghilata (82) e di quelli dello studio scozzese SCOTROC con sostituzione del paclitaxel con il docetaxel nella schedula standard (83). (livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione D). Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) il regime carboplatino/doxorubicina liposomiale può essere proposto come valida alternativa (livello di evidenza 1+, forza di evidenza B).

Uno studio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) ha messo a confronto schedule convenzionali trisettimanali di carboplatino e taxolo a regimi "dose dense" settimanali di paclitaxel associati a carboplatino ogni 3 settimane. I dati di recente pubblicazione mostrano pur in assenza di nette variazioni in termini di risposta, una marcata differenza in sopravvivenza libera da progressione (13 mesi di vantaggio) e di overall survival a 3 anni a favore dello schema settimanale rispetto al braccio di controllo (84) (livello di evidenza 1-, forza di raccomandazione B). Tale studio non ha modificato lo standard di terapia in quanto si ritiene che la popolazione giapponese sia sostanzialmente differente da quella occidentale. Tre studi randomizzati, incluso l'italiano MITO 7, sono in corso per confermare i dati giapponesi in popolazioni occidentali.

Un'altra strategia emersa al fine di migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale che offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici, minimizzando gli effetti sistemici. Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio nell'uso del cisplatino intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica in termini di sopravvivenza globale con un HR di 0,76 (GOG104/SWOG) ed una riduzione del rischio relativo di progressione pari a 0,78 nello studio GOG114 ed a 0,73 nel GOG172 (85) (livello di evidenza 1-, forza della raccomandazione B). I risultati ottenuti dallo studio GOG 172 in PFS (23,8 vs 18,3 mesi) ed OS (65,6 vs 49,7 mesi) hanno indotto l'NCI nel 2005 a raccomandare l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione ottimale. Tuttavia a causa della notevole tossicità correlata e dell'inadeguatezza delle terapie del braccio di controllo, tale approccio terapeutico è ancora lontano dalla pratica clinica corrente. Ulteriori studi sono in corso per ridurre la tossicità somministrando carboplatino al posto del cisplatino o dosi ridotte di cisplatino.

Il primo farmaco biologico che è stato aggiunto alla terapia di I linea del carcinoma ovarico avanzato è il bevacizumab. Nei due studi randomizzati (GOG218 e ICON7) la chemioterapia standard con carboplatino e taxolo è stata confrontata con la stessa chemioterapia con somministrazione concomitante di bevacizumab seguita da mantenimento con solo bevacizumab, mostrando un incremento statisticamente significativo della progression free survival (12,7 vs 18,2 mesi nello studio GOG 218 e 16,0 vs 18,3 nello studio ICON7).

Nei due studi sono stati usati periodi diversi di trattamento (15 mesi vs 12 mesi) e dosi diverse di bevacizumab (15 mg/kg vs 7.5 mg/kg) (91,92). Un'analisi *post.hoc* dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28.8 vs 36.6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a cattiva prognosi (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia; popolazione analoga a quella arruolata nello studio GOG 218 (86-87).

Sulla base dei risultati dello studio GOG218 ed ICON7 bevacizumab è indicato in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi nelle pazienti in stadio IIIb-IV secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA. (Livello di raccomandazione 1++, forza di raccomandazione A).

10.2.1 Terapia medica nello stadio avanzato: chemioterapia di mantenimento/consolidamento

Alcuni sottogruppi di pazienti che hanno risposto ad una chemioterapia di prima linea potrebbero trarre beneficio da terapie di mantenimento o di consolidamento, finalizzate alla completa eradicazione tumorale, ed a ritardare la progressione clinica.

I risultati di uno studio randomizzato condotto dal GOG hanno mostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a soli 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. (88-90) Lo studio non ha dimostrato un incremento significativo della sopravvivenza globale delle pazienti trattate con paclitaxel in mantenimento a fronte di una notevole tossicità. I risultati dello studio italiano After 6 non hanno confermato i dati dello studio GOG (95). Pertanto il paclitaxel non è raccomandato come terapia di mantenimento (livello di evidenza 1-, forza di raccomandazione C)

Altre esperienze derivate da studi clinici di fase III non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale. (91-95). (livello di evidenza 1++, forza di raccomandazione D)

Anche l'impiego di farmaci come gli anticorpi monoclonali anti Ca 125 non sembra essere associato ad un vantaggio clinico. A questa conclusione portano due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/taxolo, nei quali il mantenimento con anticorpo monoclonale (oregovomab o abagovomab) non ha fornito alcun vantaggio clinico in progression free survival e overall survival (96-97).

Due studi sono in corso con mantenimento a base dell'inibitore del recettore dell'EGF erlotinib (98) o a base dell'antiangiogeneticopazopanib (studio AGO OV16). I risultati non sono ancora disponibili.

In conclusione la terapia di mantenimento/consolidamento con chemioterapia è da ritenersi sperimentale e quindi non è raccomandata nella pratica clinica (EVIDENZA 1++; RACCOMANDAZIONE D).

10.3 Chemioterapia intraperitoneale

La chemioterapia intraperitoneale rappresenta un'interessante via per la somministrazione di dosi elevate di chemioterapici nei pazienti con tumore ovarico epiteliale poiché il tumore rimane confinato alla cavità addominale per gran parte della sua storia naturale. I farmaci con modesta attività vescicante e una lenta clearance dalla cavità peritoneale sono i più adatti per questo approccio ed includono il cisplatino, il topotecan e il paclitaxel. I dati finora disponibili indicano che la penetrazione di questi agenti nei noduli tumorali peritoneali è verosimilmente limitata a millimetri o frazioni di millimetri, per cui questo approccio deve essere preso in considerazione solo in pazienti con volume tumorale residuo di piccole dimensioni, con singoli noduli non superiori al centimetro.

Vanno inoltre tenute in considerazione le difficoltà pratiche con la terapia intraperitoneale, che comprendono le tecniche di inserzione del catetere, la prevenzione di infezioni e l'accettabilità della paziente, nonché la tossicità riscontrata in alcuni studi.

Le esperienze, riportate in letteratura, sull'impiego della chemioterapia intraperitoneale come terapia di I° linea dopo intervento chirurgico ottimale sono numerose. (99-102)

Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio clinico nell'uso del cisplatino intraperitoneale vs la terapia sistemica (HR 0,76 per la sopravvivenza globale GOG104/SWOG; riduzione del rischio relativo di progressione 0.78 per GOG 114 e 0.73 per GOG172). Alcune linee guida internazionali (NCCN) considerano la chemioterapia intraperitoneale solo in casi selezionati con malattia minima residua, dopo chirurgia, < 1 cm. Nonostante ciò, ancor oggi, ancora non viene considerata uno standard proprio a causa della importante tossicità sia locale che sistemica osservata e dell'inadeguatezza delle terapie del braccio di controllo. Molto ancora resta da fare nel definire quale sia il miglior farmaco per uso intraperitoneale e la miglior schedula di trattamento, nonché gli aspetti tecnici legati al posizionamento del catetere e la gestione delle sue complicanze.

Esistono già evidenze in letteratura che con l'utilizzo del carboplatino intraperitoneale è possibile ottenere una notevole riduzione della tossicità. Gli studi intrapresi in questo senso appaiono quindi incoraggianti ma necessitano di ulteriori approfondimenti mediante trials clinici, alcuni in corso d'opera.

(EVIDENZA 1-, RACCOMANDAZIONE B)

10.4 Terapia di II linea

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

L'istologia sierosa, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI). Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con il PFI. Le pazienti recidivate si distinguono in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). (103,104) (livello di evidenza 1+; forza raccomandazione A). La correlazione tra risposta e PFI è stata dimostrata anche per altre chemioterapie non a base di platino (topotecan, doxorubicina liposomiale) (livello di evidenza 1-; forza raccomandazione B)

Nelle **pazienti refrattarie e resistenti** la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, la gemcitabina, il taxolo settimanale, la trabectedina. Lo studio di Gordon et al (105) ha mostrato che la doxorubicina liposomiale, è più attiva del topotecan; un prolungamento significativo della sopravvivenza è stato riscontrato solo nelle pazienti parzialmente platino sensibili e non nelle resistenti. Per il miglior profilo di tossicità la doxorubicina liposomiale peghilata viene ritenuta il farmaco di scelta (livello di evidenza 1+; forza raccomandazione B). Nello studio MITO 3 la doxorubicina liposomiale è risultata superiore alla gemcitabina in termini di qualità di vita ed in termini di PFS nelle pazienti platino sensibili (106) (livello di evidenza 1+; forza raccomandazione A). Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie rispetto alla ionoterapia nelle pazienti resistenti e refrattarie (livello di evidenza 1++; forza raccomandazione D). Lo studio Aurelia ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a chemioterapia (taxolo settimanale o topotecan settimanale o doxorubicina liposomiale) fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS. I dati di OS non sono ancora disponibili (107). Tale trattamento non è stato ancora approvato in Europa e negli Stati Uniti.

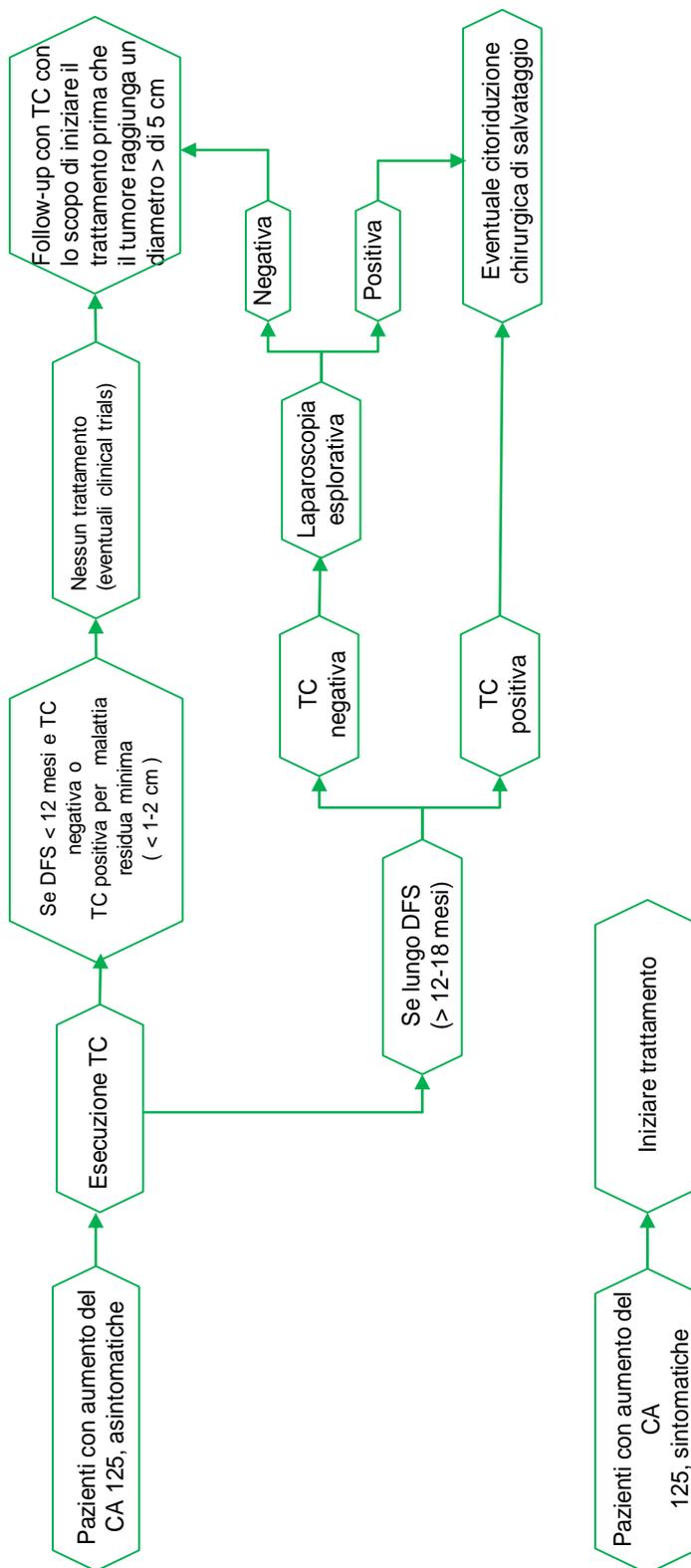
Nella **recidiva parzialmente platino sensibile** uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale in termini di PFS e OS) (livello di evidenza 1-; forza raccomandazione B) (108). In tale studio venivano arruolate anche pazienti resistenti per le quali non si riscontrava differenza tra i bracci (livello di evidenza 1-; forza raccomandazione C) (109). Non è ancora disponibile uno studio di confronto tra la combinazione trabectedina/doxorubicina liposomiale e una chemioterapia a base di platino nelle pazienti tra 6 e 12 mesi. E' stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino (110) (livello di evidenza 2-; forza raccomandazione C). Due studi italiani sono in corso per chiarire questa domanda (116,117)

Nel setting della **malattia platino-sensibile** (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino (carboplatino). Gli schemi con carboplatino e taxolo e carboplatino e gemcitabina si sono dimostrati superiori al carboplatino come agente singolo (111) (livello di evidenza 1+++; forza raccomandazione A). Lo schema con carboplatino e doxorubicina liposomiale è risultato più efficace di carboplatino e taxolo in termini di PFS ma non di OS, in associazione ad un migliore profilo di tossicità (112) (livello di evidenza 1+++; forza raccomandazione A). Lo studio Ocean ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a carboplatino e gemcitabina ed in mantenimento fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio trattato con sola chemioterapia (113). Tale trattamento non è stato ancora approvato in Europa e negli Stati Uniti.

In termini di nuove prospettive le recenti conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e ad informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico, hanno stimolato lo sviluppo di numerosi *trials* clinici sia in prima che in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei pathways correlati al VEGF ed agli inibitori dell'enzima PARP. Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare. Tra queste, oltre al bevacizumab, sono state testate o sono in corso di studio il vargatef (BIBF 1120), il pazopanib, l'erlotinib (114), il cediranib e gli inibitori dell'enzima PARP (115). I risultati di tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più *tailored*.

Sembra accettabile seguire la seguente procedura

ALGORITMO DI TRATTAMENTO



11. Tumori a basso grado di malignità (borderline)

I tumori borderline rappresentano dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali e a differenza delle forme invasive tendono a manifestarsi in uno stadio più precoce ed ad un'età più giovane.

Nettamente migliore rispetto alle forme invasive è sicuramente la prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni nello stadio I (che comprende il 75-85% di questi tumori) superiore al 95%.

I tumori ovarici borderline si differenziano istologicamente dai carcinomi ovarici invasivi a basso grado di malignità per l'assenza di invasione dello stroma.

I tumori borderline sono bilaterali nel 30% dei casi, e nel 70% dei casi sono limitati, al momento della diagnosi, alle ovaie (I stadio); sono di solito cistici pluriloculati, con numerose proiezioni papillari ed a contenuto fluido. Di solito mancano le aree solide friabili con necrosi ed emorragia tipiche dei carcinomi invasivi. Tuttavia, non è possibile prevedere con certezza l'aspetto istologico sulla base della semplice valutazione macroscopica, ma è necessario operare un adeguato campionamento della massa ovarica in modo da consentire una corretta diagnosi differenziale tra le forme borderline ed il carcinoma invasivo all'esame istologico.

Microscopicamente i tumori borderline possono essere tipici oppure più raramente micropapillari-cribriformi. I tumori borderline tipici sono caratterizzati da papille di variabile lunghezza con pattern di suddivisione gerarchica (cioè suddivisione in papille sempre più piccole). Le papille sono rivestite da epitelio colonnare con atipie lievi o moderate. I tumori sierosi borderline micropapillari-cribriformi sono caratterizzati da micropapille filiformi che originano da un peduncolo fibro-vascolare da cui ne risulta un tipico aspetto a testa di medusa.

Recenti studi riguardanti l'istogenesi dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità fanno riferimento ad una origine ex-novo dall'epitelio celomatico di superficie o dalle cisti da inclusione dell'epitelio celomatico stesso. Al contrario l'origine dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità si fa derivare dai tumori sierosi di tipo borderline e solo raramente ex-novo dall'epitelio di superficie.

Le caratteristiche istopatologiche sono supportate da dati che vengono da studi di genetica che osservano mutazioni della proteina p53 nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità, e mutazioni di K-ras nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità. (116)

La categoria dei tumori sierosi borderline, pur essendo stata definita da oltre 30 anni, continua ancora oggi a creare controversie sia terminologiche, sia riguardo il significato prognostico di peculiari quadri istologici. Gli aspetti di maggiore controversia sono: i tumori sierosi borderline con o senza architettura papillare (cioè i tumori sierosi borderline tipici rispetto a quelli micropapillari/cribriformi), gli impianti peritoneali associati a tumori sierosi borderline, i tumori sierosi borderline con microinvasione stromale, il coinvolgimento da parte di un tumore sieroso borderline della superficie ovarica, i tumori sierosi borderline che recidivano. Fondamentalmente per i tumori sierosi borderline si identificano due varianti, quella tipica e la variante micropapillare-cribriforme. Questi ultimi hanno alcune peculiarità clinicopatologiche che ne permettono la caratterizzazione, ovvero una frequenza più alta di coinvolgimento della superficie ovarica, la bilateralità, un'alta associazione con tumori in stadio III e IV. I tumori sierosi borderline possono essere intracistici oppure coinvolgere la superficie ovarica. Questo aspetto istopatologico va sempre annotato, e questo vale soprattutto per i tumori sierosi borderline di tipo micropapillare che hanno rischio più elevato, rispetto alla variante classica, di presentare impianti peritoneali sia nelle forme intracistiche che in quelle con coinvolgimento della superficie ovarica. A questo proposito il significato degli impianti peritoneali rimane controverso: le proliferazioni epiteliale architettralmente complesse a livello peritoneale, associate a tumore sieroso borderline ovarico, vengono definite "impianti", e tali reperti sono presenti in circa il 20-30% dei tumori sierosi borderline al momento della loro diagnosi. Recentemente gli impianti sono stati suddivisi in invasivi e non invasivi. Quelli invasivi, associati ad una prognosi peggiore, sono caratterizzati da una proliferazione epiteliale rigogliosa di papille che si suddividono in piccole gemme e gettoni epiteliali con risposta stromale di tipo desmoplastico; in quelli non invasivi la proliferazione epiteliale non è invece associata ad una risposta stromale, ma l'impianto viene in genere a trovarsi sulla superficie del peritoneo o in una invaginazione submesoteliale delicatamente contornata. Gli impianti peritoneali non invasivi associati a

tumori sierosi ovarici borderline di tipo classico configurano una prognosi migliore, rispetto agli impianti peritoneali classificati come invasivi.

Un altro discusso problema riguarda la microinvasività. Sebbene i tumori sierosi ovarici borderline siano distinti dai carcinomi invasivi sierosi di basso grado di malignità in base proprio all'invasione dello stroma, nel 10-15% dei tumori sierosi ovarici borderline si possono osservare micro-foci di invasione dello stroma. Questo reperto, proprio perché associato comunque ad una buona prognosi non deve far modificare la classificazione del tumore.

Infine, c'è da sottolineare che, sebbene la stragrande maggioranza dei tumori sieroso ovarici borderline recidivino rimanendo borderline, in alcuni casi la recidiva si presenta come un carcinoma invasivo, di solito di basso grado di malignità.

Come emerge dalla quasi totalità della letteratura, negli stadi iniziali di malattia (I-II), quando è desiderabile mantenere la capacità riproduttiva, è considerato adeguato un trattamento chirurgico conservativo. (117-118) Negli altri casi la chirurgia primaria raccomandata è la stessa delle forme invasive.

Nelle pazienti con malattia avanzata (stadio III) è consigliata una chirurgia radicale, sebbene, in casi selezionati, sia possibile anche in questa condizione considerare una chirurgia conservativa.

Sia per gli stadi iniziali che per quelli con malattia residua c'è scarsa evidenza che la chemioterapia e/o la radioterapia, somministrate dopo la chirurgia, possano migliorare la prognosi, già buona, di questi tumori.

Non esistono comunque studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di una terapia adiuvante o per malattia residua, ma solo studi prospettici o retrospettivi. (119)

Fattori prognostici sfavorevoli indipendenti sono comunque considerati lo stadio avanzato (stadio II e III), la necessità di eseguire la cistectomia durante la exeresi della neoplasia e livelli pre-operatori elevati di CA 125. (120)

12. Follow-up

Le pazienti con malattia iniziale recidivano nel 25 % dei casi. Le pazienti in stadio avanzato, in risposta dopo chemioterapia recidivano nel 80 % dei casi. Le recidive si verificano nell'80 % dei casi entro i primi due anni dal termine della chemioterapia. (121). Le modalità di follow up non sono chiaramente codificate.

Una problematica di grande attualità, in grado di condizionare la strategia di follow up, risiede nella tempistica del ritrattamento in caso di recidiva. Il Ca125 è stato storicamente utilizzato nel follow up delle pazienti con carcinoma ovarico. Da uno studio di Rustin è emerso che il raddoppiamento dei valori di Ca125 rispetto al limite superiore del range indica la presenza di recidiva con una sensibilità dell'86% ed ad una specificità del 91% (122) (livello di evidenza 1++; forza raccomandazione A). Un incremento isolato del Ca125 in assenza di sintomi o recidiva radiologica precede in media di 4 mesi la progressione clinica nel 70 % delle pazienti. Gli studi condotti fino ad ora non hanno dimostrato alcun beneficio per le pazienti in recidiva biochimica asintomatiche con un precoce ritrattamento chemioterapico. Lo studio MRCOV05/EORTC 55955 ha randomizzato pazienti con recidiva biochimica basata sull'incremento del Ca 125 a trattamento precoce vs trattamento tardivo alla comparsa dei sintomi. Non è stato osservato alcun vantaggio di OS con il ritrattamento precoce, che al contrario determina un peggioramento della qualità di vita (122) (livello di evidenza 1+; forza della raccomandazione A). Pertanto le pazienti con recidiva asintomatica esclusivamente sulla base dell'aumento del Ca125 non sono oggi sottoposte a chemioterapia. Uno studio del GOG ha confrontato in questa tipologia di pazienti il tamoxifene vs la talidomide. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa del vantaggio in favore del tamoxifene alla prima analisi ad interim (123). Pertanto, tamoxifene rappresenta una opzione terapeutica in questo setting (livello di evidenza 1-; forza di raccomandazione B).

Pertanto sulla base di questi dati è stata posta in dubbio l'utilità dell'impiego del Ca125 durante il follow up. L'attuale impiego del Ca 125 è quello di selezionare le pazienti che possono essere sottoposte ad esami radiologici di II istanza (livello di evidenza 4; forza della raccomandazione B).

L'impiego di TC o RMN durante il follow up si associa ad una sensibilità del 40-93% per il riconoscimento della recidiva. L'utilizzo della RMN con gadolinio può superare (61-91%) la sensibilità della TC per una

maggior capacità di identificare eventuali recidive peritoneali e per la maggior efficacia nella valutazione della pelvi. Anche la 18FDG PET/TC ha dimostrato un'elevata sensibilità (88-90%). La PET/TC non è indicata nel follow up del carcinoma ovarico se non nella valutazione pre-chirurgica della recidiva (livello di evidenza 4; forza della raccomandazione B).

In conclusione il ruolo del follow up nel carcinoma ovarico è discusso.

Si raccomanda la visita ginecologica +/- ecografia trans vaginale ed il Ca 125 ogni 3 mesi nei primi due anni e ogni sei mesi nei successivi 3 anni. Il Ca 125 consente di selezionare le pazienti da sottoporre a esami radiologici di II livello. Non è dimostrato che l'esecuzione di esami radiologici programmati abbia impatto sulla sopravvivenza (livello di evidenza 4; forza di raccomandazione B).

13. Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward Hao YWE, et al. Cancer statistics, 2008, CA. *Cancer J. Clin.* **58** (2008), pp. 71–96
2. Harries M, Gore M, Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis, *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 529-36
3. Stratton J, Pharoah P et al, A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer, *Br J Obstet Gynaecol* 105 : 493-499, 1998
4. Gambacciani M, Monteleone P et al, Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer, *Bets Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003 Mar,17 (1) : 139-47
5. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007 19;369:1703-10.
6. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Hartge P. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1397-405
7. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009 J15;302 :298-305
8. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer.* 2007 ;96:151-6
9. Hildebrand JS, Gapstur SM, Feigelson HS et al. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *Int J Cancer.* 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]
10. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakej MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001 ;8 :70-5
11. Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas.* 2004 ;48: 333-46
12. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer.* 2006 ;119:2907-15
13. Whittmore AS, HGarris R., Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992 ;136: 1184-1203
14. Sabnner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, Hagenfeldt K, Janson PO, Nilsson S, Persson I. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril.* 2009; 91:1152–1158
15. Kallen B, Finnstrom O, Lindman A, Nilsson E, Nygre KG, Olausson PO, Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 2011; 26: 253-258
16. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F, Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011 ; 26: 3456-3465
17. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecol Endocrinol* (in press)
18. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, Gille JJ, Jongsma AP, Pals G, Kenemans P, Verheijen RH. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001; 195: 451–6.
19. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 433-43.

20. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 161-9
21. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 433-43
22. FIGO annual report, vol. 24, *J Epidemiol Biostat* 2001; VI : 107-38
23. Vergote I, De Brabanter J, Fyles et al, Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma, *Lancet* 2001; 357 : 176-82
24. Gershenson D.M., Advances in the management of Early stage epithelial ovarian cancer, *Asco* 2001
25. Pisano C., Greggi S., Tambaro R., et al. Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Anticancer Res* 25:3501-3505, 2005
26. Bristow RE., Tomacruz RS., Armstrong DK., et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-59, 2002
27. Gadducci, P. Zola, F. Landoni, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol* **58** (1995), pp. 42–47
28. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol.* 2005 Jan;16(1):47-50
29. Kim S, Dolecek TA, Davis FG. Racial differences in stage at diagnosis and survival from epithelial ovarian cancer: a fundamental cause of disease approach. *Soc Sci Med.* 2010 ;71:274-81
30. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.*;26:5530-6
31. Konstantinopoulos PA, Spentzos D, Karlan BY, et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3555-61
32. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet.* 2010; 47:99-102
33. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004; 164: 1511–8.
34. Cho KR, Shi IeM, Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 287-313
35. Kurman RJ, Shih IeM, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 433-43
36. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42: 918-31).
37. Sinn BV, Darb-Esfahani S, Wirtz RM, et al. Vascular endothelial growth factor C mRNA expression is a prognostic factor in epithelial ovarian cancer as detected by kinetic RT-PCR in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Virchows Arch.* 2009;455: 461-7
38. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. COX-2 and preoperative CA-125 are strongly correlated with survival and clinical responsiveness to chemotherapy in ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 85(4): 493-498. 2006
39. Kudoh K, Ichikawa Y, Yoshida S, et al. Inactivation of p16/CDKN2 and p15/MTS2 is associated with prognosis and response to chemotherapy in ovarian cancer. *Int. J Cancer* 2002 ;99:579-82.
40. Katsaros D, Cho W, Singal R, et al. Methylation of tumor suppressor gene p16 and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 94: 685-92.
41. Wiley A, Katsaros D, Chen H, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential. *Cancer.* 2006; 107: 299-308
42. Kommos S, du Bois A, Ridder R, et al. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2007; 96: 306-13
43. Widschwendter A, Müller HM, Hubalek MM, et al. Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase in ovarian and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 ;93:407-16
44. Huang GS, Brouwer-Visser J, Ramirez MJ, et al. Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 ;16:2999-3010

45. Darcy KM, Brady WE, Blancato JK, et al. Prognostic relevance of c-MYC gene amplification and polysomy for chromosome 8 in suboptimally-resected, advanced stage epithelial ovarian cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2009;114:472-9
46. Lin F, Lin K, Xie X, Zhou C. Increased ERCC1 protein expression is associated with suboptimal debulking in advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2010 Jun;30:2447-52
47. Bignotti E, Todeschini P, Calza S, et al. Trop-2 overexpression as an independent marker for poor overall survival in ovarian carcinoma patients. *Eur J Cancer.* 2010 ;46: 944-53.
48. Raspollini MR, Taddei GL. "Tumor markers in ovarian carcinoma". *Inter J Gynecol Obstet.* 2007; jun 97(3):175-81 Auner V, Kriegshäuser G, Tong D, Horvat R, Reinthaller A,
49. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: screening treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-14
50. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011; 305: 2295-303.
51. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH, Knapp RC, Jacobs IJ. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10 Suppl.) :206s-210s
52. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol.* 2009 ;10:327-40
53. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. Multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009 ;112:40-6
54. Callesen AK, Mogensen O, Jensen AK, et al. Reproducibility of mass spectrometry based protein profiles for diagnosis of ovarian cancer across clinical studies: A systematic review. *J Proteomics.* 2012; 75: 2758-72.)
55. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. Multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112:40-6
56. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 2009 ;100:1315-9
57. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35 :1912-20
58. De Iaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur J Radiol.* 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]
59. Trimbos JB, European guidelines of staging of ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10 (S1) : 8-11
60. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:982-
61. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD004706).
62. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al.. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4)
63. Seidman JD, Cosin JA, Wang BG, et al. Upstaging pathologic stage I ovarian carcinoma based on dense adhesions is not warranted: A clinicopathologic study of 84 patients originally classified as FIGO stage II. *Gynecol Oncol.* 2010 Jul 29.
64. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, et al.. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Oct;19(7):1199-204.
65. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248-59.
66. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al.. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005
67. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med.* 1995 Mar 9;332(10):629-34
68. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2489-97
69. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):943-53

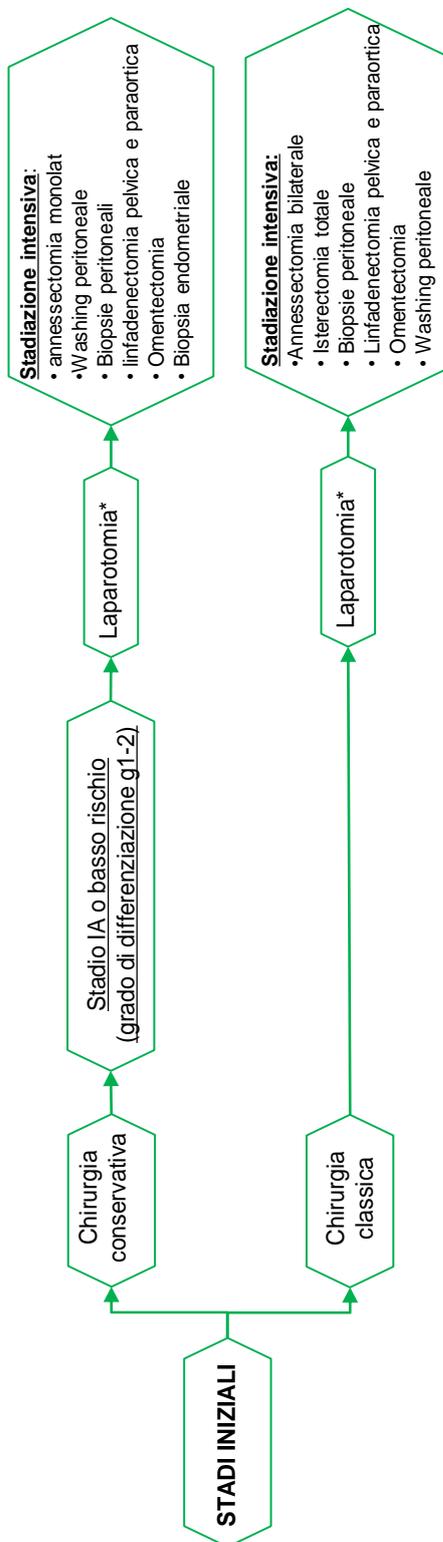
70. Tangjitgamol S, Manusrivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10)
71. Berek JS, Trope C et al, Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 10 : S3-S7,1999 (suppl 1)
72. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *JCO* 2002, mar 1: 20(5): 1248-59
73. Van der Burg ME, van Lent M., Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34
74. Vergote I, Tropé CG, Amant FA, et al. Neoadjuvant or primary surgery in stage IIIc-IV ovarian cancer. *N Eng J Med* 2010, sept :363 (10);943-53
75. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001 Jan 20;357(9251):176-82.
76. ICON1 and ACTION Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003
77. Chan JK, Tianse C, Fleming GF The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis study of a Gynecologic Oncology Group *GynecolOncol.* 2010 Mar;116(3): 301-96
78. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al., Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced- Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer InterGroup. *JCO* 2009; 27:1419-1425.
79. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study. Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, Lo Russo D, Villa A, Aimone PD, Scambia G. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):2905-12. Epub 2010 Jul 29.
80. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Aug 2;98(15):1036-45.
81. Lindemann K, Christensen RD, Vergote I, et al. First-line treatment of advanced ovarian cancer with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC versus TC)--a gynecologic cancer intergroup study of the NSGO, EORTC GCG and NCIC CTG. *Ann Oncol.* 2012 Apr 26
82. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 Randomized Phase III Trial. *J ClinOncol.* 2011 Sep 20;29(27):3628-35.
83. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma.; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
84. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338
85. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitonealcisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N.Engl J Med.* 2006; 354:34-43
86. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al.. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer *Gynecologic Oncology Group.* *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473-83
87. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2484-96
88. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2460-5.
89. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *GynecolOncol.* 2009 Aug;114(2):195-8. Epub 2009 May 17.
90. Pecorelli S, Favalli G, Gadducci A, et al. Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4642-8. Epub 2009 Aug 24.
91. Bolis G, Danese S, Tateo S, et al. Epi-doxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *International Journal of Gynecology Cancer* 2006;16(suppl 1):74–8.

92. De Placido SD, Scambia G, Vagno, et al. Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(13):2635–42.
93. Varia MA, Stehman FB, Bundy BN, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *JCO* 2003, Aug 1;21(15):2849-55
94. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase 3 study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2003;13(suppl 2):196–203.
95. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage 3) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2003;13(3):278–86.
96. Berek J, Taylor P, McGuire W, et al. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20;27(3):418-25. Epub 2008 Dec 15.
97. Pfisterer R. Randomized double-blind placebo-controlled international trial of abagovomab maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer after complete response to first-line chemotherapy: The Monoclonal Antibody Immunotherapy for Malignancies of the Ovary by Subcutaneous Abagovomab (MIMOSA) trial. 2011 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA5002.
98. Ignace B, Vergote et al. Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platinum-based chemotherapy for ovarian carcinoma: A GCIIG and EORTC-GCG study. 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA5000
99. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epirubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol.* 2000 Feb;76(2) 157-62.
100. Markman M, Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results, *Lancet Oncol* 2003, 4: 277-83
101. Fujiwara K, Markman M, Morgan M, Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 97:10–15
102. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43
103. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer.; *Gynecologic Cancer InterGroup.* *Int J Gynecol Cancer.* 2011 May;21(4):771-5. Review.
104. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al; 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference participants of 4th Ovarian Cancer Consensus Conference (OCCC); *Gynecologic Cancer InterGroup.* *Int J Gynecol Cancer.* 2011 May;21(4):750-5. Review
105. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 15;19(14):3312-22.
106. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20;26(6):890-6.
107. Eric Pujade-Lauraine AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA5002^
108. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3107-14. Epub 2010 Jun 1
109. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: Overall survival analysis. *Eur J Cancer.* 2012 Apr 26.
110. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):39-48. Epub 2010 Jul 19.
111. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al.; Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *ICON and AGO Collaborators.* *Lancet.* 2003 Jun 21;361(9375):2099-106.
112. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3323-9. Epub 2010 May 24.
113. 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 Apr 23.

114. Hirte H, Oza A, Swenerton K, Ellard SL, et al. A phase II study of erlotinib (OSI-774) given in combination with carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (NCIC CTG IND.149). *GynecolOncol.* 2010 Sep;118(3):308-12.
115. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Phase II randomized placebo controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *J ClinOncol.* 2011.
116. Raspollini MR, Taddei GL. Patologia degli annessi. In “Anatomia Patologica Sistemica”. Gallo P. e D’Amati G. Editori. UTET, Roma, 2007.
117. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):255-60
118. Park JY, Kim DY, Kim JH et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol.* 2009 Apr;113(1):75-82
119. Mosconi AM. I tumori ovarici borderline. *ΤΣχvη*, vol 6, n.2
120. Wu TI, Lee CL, Wu MY et al. Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug;114(2):237-41
121. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Kristensen G, Jakobsen A, Sagae S, Greven K, Parmar M, Friedlander M, Cervantes A, Vermorken J; Gynecological Cancer Intergroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Feb;21(2):419-23.
122. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1155-63.
123. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, Ivanov I, Tewari KS, Mannel RS, Zanotti K, Benbrook DM. *GynecolOncol.* 2010 Dec;119(3):444-50. Epub 2010 Sep 17.

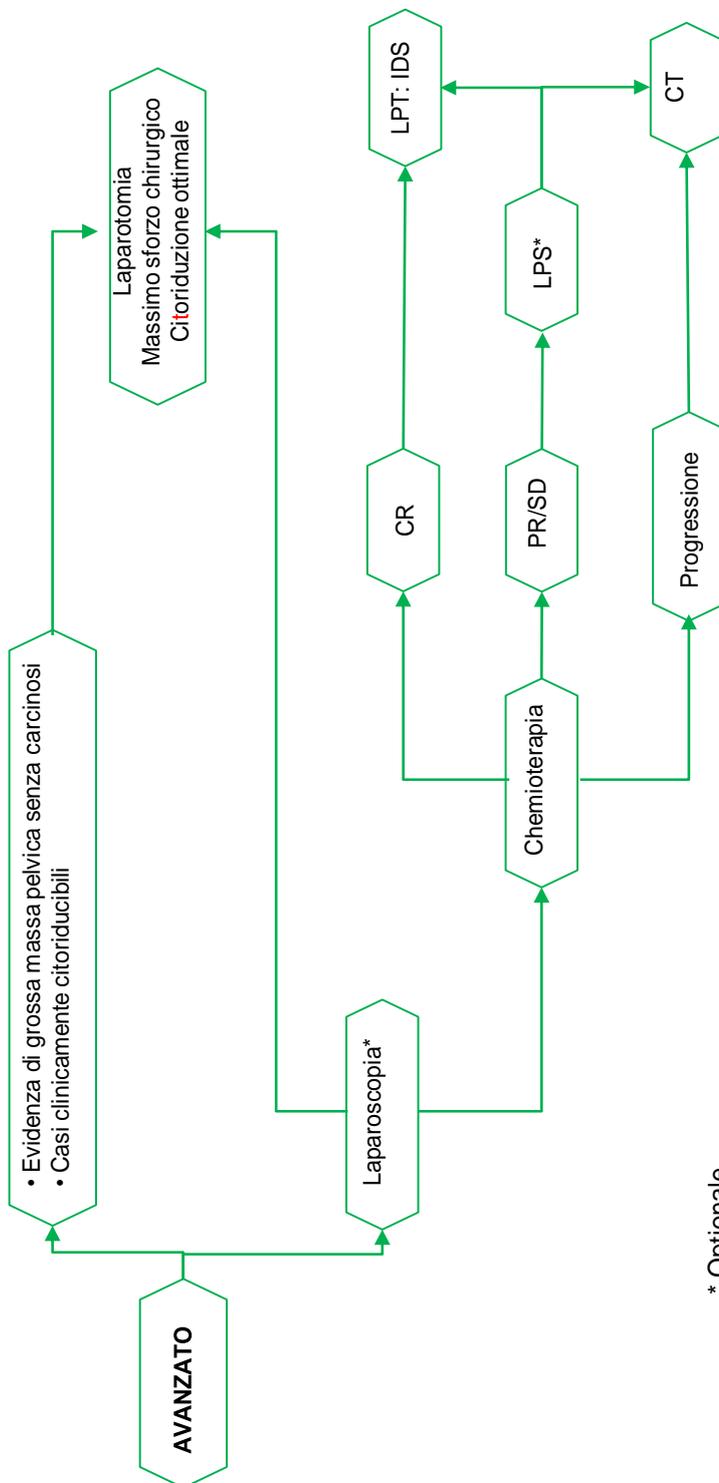
14. Algoritmi

ALGORITMO 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADI INIZIALI



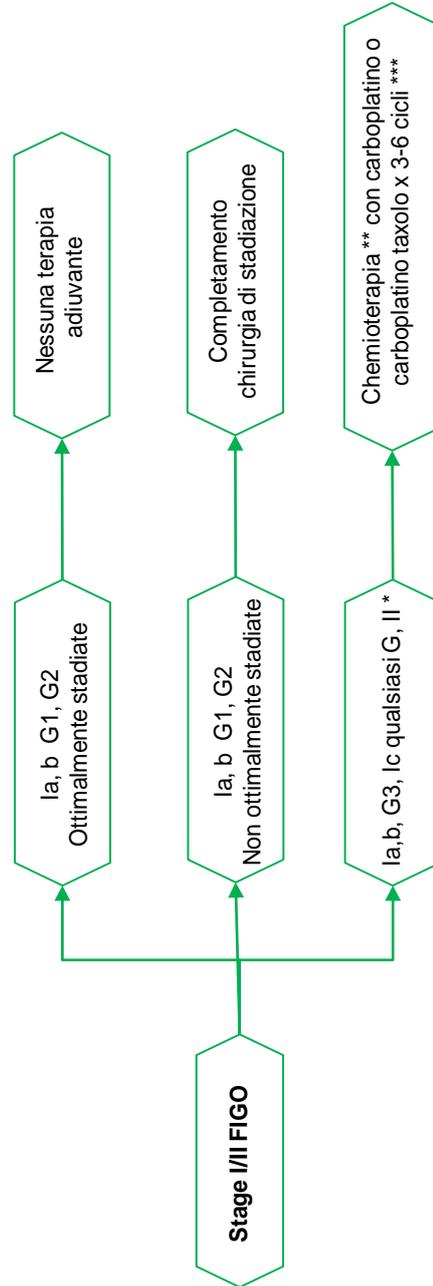
* Laparoscopia opzionale

ALGORITMO 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO



* Opzionale

ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO I-II

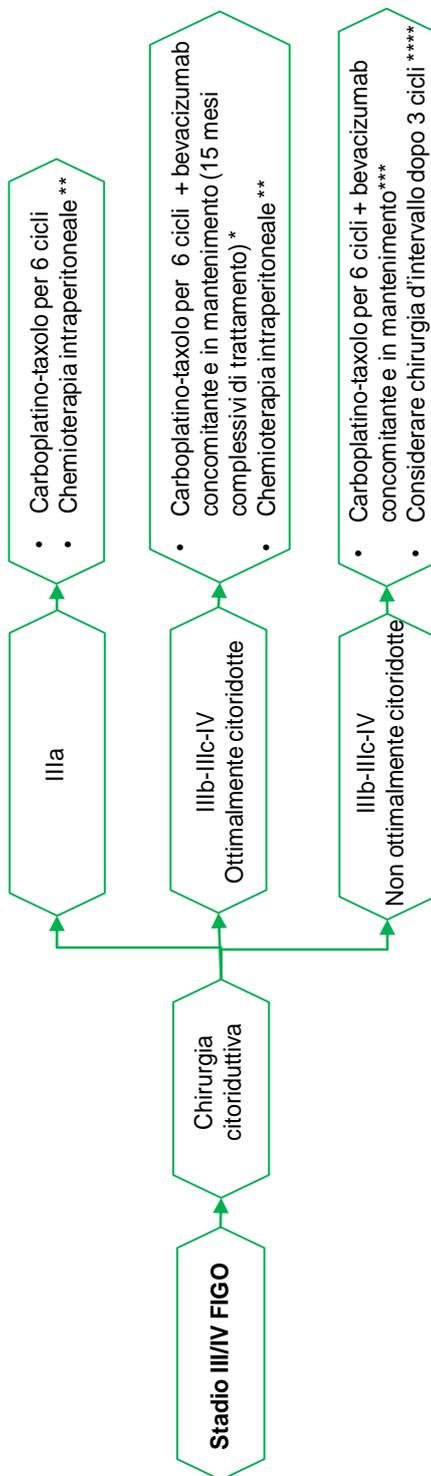


* Completamento della stadiazione sempre raccomandato in caso di chirurgia sub-ottimale

** Impiego adiuvante della chemioterapia; livello di evidenza 1 ++; forza della raccomandazione A

*** Sei cicli sempre raccomandati nell'istotipo sieroso di alto grado

ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO III-IV



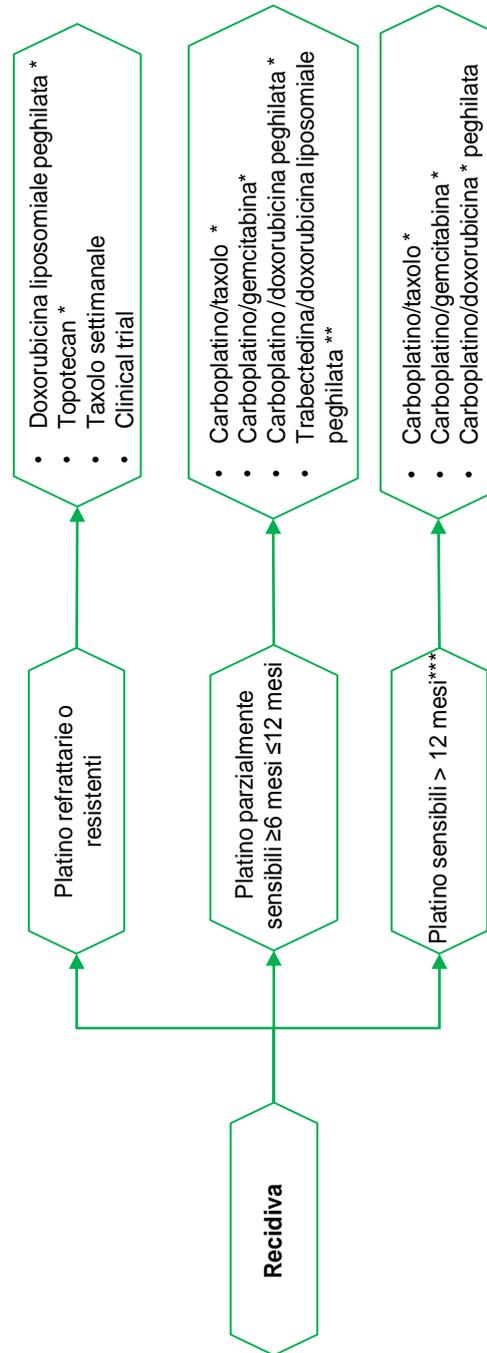
* bevacizumab; livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione A

** chemioterapia intraperitoneale; livello di evidenza 1-; forza della raccomandazione B **(nonostante le forti evidenze scientifiche con vantaggi significativi in PFS e Sopravvivenza globale, la forza di raccomandazione è declassata a B per la scarsa compliance, tollerabilità e fattibilità della terapia IP)**

*** l'impiego di bevacizumab in pazienti da sottoporre a chirurgia d'intervallo non è stato studiato

**** chirurgia di intervallo; livello di evidenza 1+; forza della raccomandazione B
Va chiarito che anche nel sottogruppo non ottimalmente citoredotte, la raccomandazione per Bevacizumab è UGUALE all'altro gruppo, con la nota che l'impiego nelle pazienti sottoposte a chirurgia di intervallo non è stato studiato.

ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO III-IV



*livello di evidenza 1 ++; forza raccomandazione A

**livello di evidenza 1-; forza raccomandazione B

***possibilità di chirurgia di salvataggio nei platino sensibili con ripresa localizzata

15. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO: Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) è raccomandabile la “debulking surgery” vs la chemioterapia primaria seguita da “interval debulking surgery”?

VALUTAZIONE COMPLESSIVA QUALITA' DELLE EVIDENZE: MODERATA

COMMENTO: La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo non si è dimostrata inferiore alla chirurgia citoreduttiva primaria, nei pazienti in stadio III-IV, né rispetto alla sopravvivenza dei pazienti né rispetto alla tossicità perioperatoria.

Tuttavia la casistica dei pazienti selezionata nello studio, per lo più a prognosi sfavorevole, fa sì che i risultati ottenuti siano difficilmente estensibili all'intera popolazione di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio III-IV. L'incertezza deriva, inoltre, dal limitato numero di studi disponibili.

VOTAZIONE BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO

Favorevole	Incerto	Sfavorevole
2	3	

VOTAZIONE FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
	5		

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III-IV la chirurgia citoreduttiva primaria è raccomandata sebbene la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere considerata una opzione terapeutica per le pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio III-IV a prognosi più sfavorevole.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.