

**Università Degli Studi Di Pisa**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

*Dipartimento di medicina clinica e sperimentale*

Anno accademico 2013/2014

---

FATTORI PROGNOSTICI NELLE PAZIENTI CON  
CARCINOMA OVARICO IN STADIO AVANZATO  
SOTTOPOSTE A CHIRURGIA CITORIDUTTIVA PRIMARIA E  
CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO E TAXOLO

---

*Relatore:*

Chiar. mo Prof. Angiolo GADDUCCI

*Candidato:*

Roberto D'ISCHIA

## 1. RIASSUNTO

Il carcinoma ovarico è la più comune causa di morte per neoplasia ginecologica nel mondo occidentale: circa 125 000 donne all'anno muoiono per questa patologia.

Più del 50% delle pazienti raggiunge una remissione clinica completa dopo la prima linea di trattamenti, costituiti da chirurgia citoreducente primaria, seguita da terapia medica a base di carboplatino e taxolo. Purtroppo la maggior parte delle pazienti va incontro a recidiva e morte nell'arco di 5 anni. L'elevata frequenza di recidiva indica la necessità di individuare degli indicatori prognostici da prendere in considerazione per il successivo follow-up delle pazienti in risposta completa.

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare la correlazione tra le variabili clinico-patologiche e la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale in 247 pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato, sottoposte, presso il nostro istituto, a chirurgia citoreducente primaria, seguita da sei cicli di chemioterapia a base di platino e taxolo.

All'analisi univariata, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale erano correlate significativamente al performance status (rispettivamente  $p = 0.04$  e  $p = 0.00002$ ), alla malattia residua ( $p = 0.00002$  e  $p = 0.001$ ), alla presenza di ascite ( $p = 0.00001$  e  $p = 0.0003$ ) e ai livelli di CA 125 post-chemioterapia, utilizzando come cut-off 10.8 U/ml (corrispondente al 50° percentile dei livelli dell'antigene al termine della terapia) ( $p = 0.0001$  e  $p = 0.01$ ). La sopravvivenza libera da progressione era correlata, inoltre, ai valori di CA 125 post-chemioterapia, usando come cut-off 7.1 U/ml ( $p = 0.02$ ), 18.5 U/ml ( $p < 0.000001$ ) (rispettivamente corrispondenti al 25° e 75° percentile dei valori dell'antigene al

termine della terapia) e 35 U/ml ( $p = 0.0001$ ), mentre la sopravvivenza globale allo stadio secondo FIGO ( $p = 0.02$ ).

L'analisi multivariata ha confermato come variabili prognostiche indipendenti per la sopravvivenza libera da progressione: la malattia residua, l'ascite e i livelli sierici di CA 125 post-chemioterapia, utilizzando come cut-off 7.1 U/ml, 10.8 U/ml, 18.5 U/ml e 35 U/ml. Il performance status, la malattia residua e i livelli sierici di CA 125 post-chemioterapia, usando come cut-off 10.8, sono risultati, invece, variabili prognostiche indipendenti per la sopravvivenza globale.

Alla luce di questi risultati, appare evidente che le pazienti con malattia residua macroscopica assente dopo chirurgia citoreducente primaria, hanno una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale significativamente migliori rispetto a quelle con malattia residua persistente, anche se di dimensioni inferiori al centimetro. Ciò indica che, per offrire alle pazienti le migliori chance terapeutiche, è necessario un team chirurgico dedicato con expertise specifico, che preveda la sistematica collaborazione del ginecologo oncologo e del chirurgo addominale dedicato.

È interessante notare che anche il valore del CA 125 al termine della chemioterapia è una variabile prognostica indipendente sia per la sopravvivenza libera da malattia, sia per la sopravvivenza globale. Generalmente, nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato, si considera un predittore biochimico di buona prognosi il raggiungimento di valori sierici di CA 125  $< 35$  U/ml al termine della chemioterapia. Invece, solo al raggiungimento di valori sierici dell'antigene più bassi (per esempio

10,8 U/ml, che corrisponde al 50° percentile dei livelli del CA 125 post-chemioterapia)  
è associato un outcome clinico significativamente migliore.

# INDICE

<b>1. RIASSUNTO</b>	<b>2</b>
<b>2. INTRODUZIONE</b>	<b>6</b>
2.1 <i>EPIDEMIOLOGIA</i>	7
2.2 <i>PATOGENESI</i>	8
2.3 <i>FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI</i>	13
Fattori endocrini	13
Fattori ambientali	16
Fattori genetici familiari	16
2.4 <i>ISTOPATOLOGIA</i>	18
2.5 <i>CLINICA</i>	24
2.6 <i>SCREENING</i>	25
2.7 <i>DIAGNOSI</i>	27
2.8 <i>STADIAZIONE</i>	33
2.9 <i>STORIA NATURALE</i>	35
2.10 <i>TRATTAMENTO CHIRURGICO</i>	36
Stadiazione e citoreduzione primaria	37
Chirurgia di intervallo	41
Second-look chirurgico	42
2.11 <i>TRATTAMENTO MEDICO</i>	43
Chemioterapia adiuvante negli stadi iniziali	43
Chemioterapia adiuvante degli stadi avanzati	45
2.12 <i>FOLLOW-UP E RECIDIVE</i>	49
2.13 <i>PROGNOSI</i>	52
2.14 <i>TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RECIDIVANTE</i>	55
<b>3. OBIETTIVO DELLA TESI</b>	<b>58</b>
<b>4. MATERIALI E METODI</b>	<b>59</b>
<b>5. RISULTATI</b>	<b>62</b>
<b>6. DISCUSSIONE</b>	<b>78</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>85</b>

## 2. INTRODUZIONE

Le neoplasie ovariche primitive possono avere origine dai tre elementi che costituiscono l'ovaio: l'epitelio di superficie, le cellule germinali e lo stroma-cordoni sessuali.

Le neoplasie epiteliali rappresentano il 75% di tutti i tumori ovarici e la stragrande maggioranza di quelli maligni (90%).

Le neoplasie non epiteliali costituiscono il restante 10% dei tumori maligni e si dividono, in base alla loro origine, in tumori germinali e tumori stromali-cordoni sessuali: i primi originano dalle cellule germinali, mentre gli altri dallo stroma gonadico differenziato. I tumori a cellule germinali sono le più comuni neoplasie ovariche in età pediatrica e giovanile, mentre i tumori stromali sono più frequenti nelle donne adulte. Questi ultimi sono i più frequenti tumori funzionanti associati a manifestazioni endocrine, in quanto sono composti da cellule dello stroma ovarico, specializzate nella produzione di ormoni steroidei (estrogeni o androgeni)<sup>1</sup>.

Le neoplasie epiteliali derivano dall'epitelio di superficie ovarico di origine mesoteliale. Sono classificate secondo l'istotipo (sieroso, mucinoso, endometrioido, a cellule chiare e transizionale) e sottoclassificate in base agli aspetti architetturali, alle caratteristiche nucleari e alla presenza o assenza di invasione stromale (benigni, maligni e border-line). Quest'ultimo aspetto è di fondamentale importanza clinica in quanto si correla con la prognosi e con l'approccio terapeutico.

## 2.1 EPIDEMIOLOGIA

Ogni anno in tutto il mondo si registrano 204 000 nuove diagnosi di carcinoma dell'ovaio e 125 000 decessi. Il carcinoma ovarico è il sesto tumore per incidenza; rappresenta il 4% di tutti i tumori femminili ed è la settima causa di morte per tumore nella donna. E' la seconda neoplasia ginecologica, per frequenza, ma è quella che causa il maggior numero di decessi. Se ne deduce che, nonostante sia una neoplasia relativamente poco frequente, ha però il più alto tasso di mortalità tra i tumori ginecologici, sia per la sua aggressività intrinseca, sia per la diagnosi generalmente tardiva<sup>2</sup>.

Geograficamente si riscontrano ampie variazioni nell'incidenza del carcinoma ovarico: più alta nelle regioni economicamente sviluppate (9.4 casi ogni 100 000 donne) rispetto ai paesi in via di sviluppo (5 casi ogni 100 000 donne). Nell'Europa Occidentale in media 1 donna su 75 corre il rischio di sviluppare una neoplasia ovarica nel corso della vita; negli Stati Uniti 1 su 57.

L'incidenza della neoplasia cresce con l'aumentare dell'età, con un picco massimo tra i 50 ed i 60 anni, ed un'età media di 63 anni alla diagnosi.

In Italia, nel 2013 ci sono stati 4800 nuovi casi. Secondo il registro tumori dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) una donna su 74 si ammala di carcinoma ovarico nell'arco della vita e, di queste, una su 104 muore a causa di questa neoplasia. La sua prevalenza è rimasta stabile negli ultimi 2 decenni intorno al 2%, mentre la sopravvivenza è lievemente migliorata, passando dal 38% del periodo 1990-1994, al 41% del 2000-2004. Anche in Italia si riscontrano variazioni geografiche nell'incidenza, con la

presenza di un gradiente Nord-Sud: rispettivamente sono diagnosticati al Nord 12.1, al Centro 10.1 e nel Meridione 9.7 casi ogni 100 000 donne/anno.

## **2.2 PATOGENESI**

I tentativi di ridurre la mortalità per il carcinoma ovarico (identificazione precoce e nuovi approcci terapeutici) non hanno avuto grande successo perchè i meccanismi patogenetici sono scarsamente conosciuti.

Per molto tempo la teoria più accettata è stata quella secondo la quale il carcinoma deriva dall'epitelio di origine mesoteliale dell'ovaio e che successivi cambiamenti metaplasici delle cellule portano allo sviluppo dei diversi sottotipi: sieroso, endometrioide, a cellule chiare, mucinoso e a cellule di transizione. Questi istotipi imitano nella morfologia le strutture che originano dai dotti mülleriani: la forma sierosa, l'epitelio delle tube uterine; la forma endometrioide, l'epitelio endometriale; la forma mucinosa, l'epitelio dell'endocervice; la variante a cellule di transizione, l'epitelio delle vie urinarie<sup>3</sup>. La teoria della "*incessant ovulation*" di Fathalla (1971) è stata proposta come ipotesi eziopatogenetica di questa neoplasia. Mensilmente l'epitelio celomatico s'introflette a riparare la soluzione di continuo determinata dall'ovulazione, si approfonda nello stroma ovarico, fino a perdere contatto con la superficie, e forma le cisti inclusionali. L'epitelio superficiale così intrappolato nelle cisti ha un più elevato rischio di trasformazione neoplastica. Le numerose rotture e riparazioni sarebbero, infatti, responsabili del cambiamento metaplasico dell'epitelio (da mesotelio a epitelio mülleriano), delle mutazioni genetiche a suo carico e della successiva trasformazione maligna. Questo potrebbe spiegare

perchè la multiparità, l'uso prolungato di estroprogestinici orali e l'allattamento al seno siano fattori protettivi, mentre la nulliparità e un lungo periodo ovulatorio (menarca precoce e menopausa tardiva) siano fattori di rischio per il tumore. Più è alto il numero di ovulazioni nell'arco della vita della donna e maggiori sono le probabilità che si verifichino delle mutazioni durante la riparazione delle cellule in seguito alla deiscenza follicolare<sup>4</sup>. Un limite a questa teoria sta nell'impossibilità di trovare esempi documentati delle fasi intermedie dell'evoluzione della cisti in carcinoma, nonostante cisti da inclusione rivestite da cellule ciliate (epitelio mülleriano) siano state frequentemente osservate nella corticale ovarica.

Dato che per lungo tempo non sono state identificate delle lesioni morfologiche che possano rappresentare dei precursori del carcinoma ovarico, i ricercatori hanno cominciato a valutare la possibilità che questo non origini direttamente dall'ovaio, ma da altri organi pelvici e che solo successivamente lo coinvolga. Una delle tesi più affascinanti è che la maggior parte di ciò che appare essere un tumore primitivo ovarico, in realtà deriverebbe dalle tube e dall'endometrio e non direttamente dall'ovaio. A sostegno di questa tesi c'è la scoperta effettuata nel 2001 da un gruppo di ricercatori olandesi che, analizzando le tube di donne sottoposte a salpingo-ovariectomia profilattica, perché portatrici di mutazione germinale di BRCA1, riscontrarono lesioni displastiche molto simili al carcinoma sieroso ovarico di alto grado<sup>5</sup>. Questa scoperta fu sorprendente perché, nel ventennio precedente, le attente analisi condotte sulle ovaie di donne predisposte geneticamente al cancro ovarico, non avevano mai evidenziato lesioni simili. Studi successivi hanno confermato la presenza di queste lesioni displastiche, chiamate "*Tubal Intraepithelial Carcinomas*" e poi ridefinite

“*Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas*” (STICs), in donne con predisposizione genetica, includendo pertanto il carcinoma tubarico tra i tumori associati alle mutazioni di BRCA<sup>6</sup>. Decisivo è stato poi riscontrare le stesse STICs anche a livello della mucosa tubarica del 70% dei casi di carcinoma sieroso sporadico dell’ovaio<sup>7</sup>. L’osservazione diede un supporto sostanziale alla tesi che le STICs, quasi sempre ritrovate nella fimbria, potessero essere la fonte di carcinomi sierosi di alto grado dell’ovaio, sia in donne con mutazioni di BRCA, sia in donne non predisposte geneticamente. Nel 30% dei casi in cui non è possibile identificare un precursore tubarico, sono state avanzate diverse spiegazioni possibili per questo fenomeno: STICs di piccole dimensioni potrebbero sfuggire ad un inadeguato campionamento delle tube, oppure queste STICs, completamente esfoliate dall’epitelio della fimbria, si sarebbero impiantate sulla superficie ovarica determinando la formazione di cisti da inclusione e il successivo carcinoma sieroso. Il tumore, quindi, originerebbe a partire da cisti da inclusione, che non coinvolgerebbero l’epitelio di superficie ovarica (mesotelio), bensì l’epitelio tubarico (mülleriano)<sup>8</sup>.

A supporto della tesi sull’origine tubarica del carcinoma sieroso dell’ovaio si pone l’osservazione che il profilo di espressione genica di questo tumore è più simile a quello dell’epitelio tubarico piuttosto che a quello dell’epitelio di superficie ovarica<sup>9</sup>. I carcinomi sierosi di alto grado, infatti, esprimono PAX8, un marker mulleriano, ma non la calretinina, un marker mesoteliale. Inoltre le STICs associate a un concomitante carcinoma ovarico condividono non solo le caratteristiche morfologiche, ma anche identiche mutazioni del gene p53; il che indicherebbe un’origine monoclonale delle due lesioni.

La somiglianza morfologica e genetica tra le STICs e il carcinoma sieroso dell’ovaio, confermerebbe l’ipotesi secondo cui una neoplasia epiteliale sierosa dell’ovaio originerebbe

da un impianto di cellule neoplastiche tubariche sulla superficie ovarica, e non da un processo di tumorigenesi primitivo dell'ovaio<sup>8</sup>.

Approfondendo gli studi sulle STICs sono state evidenziate altre anomalie della mucosa tubarica, definite STILs “*Serous Tubal Intra-epithelial Lesions*” o TILT “*Tubal Intraepithelial Lesions in Transition*”, che presentano una caratteristica iperespressione di p53 mutata che tende ad accumularsi nel citoplasma e a conferirgli una caratteristica colorazione. Tale alterazione, definita “*p53 signature*”, è presente sia nei tratti di epitelio alterato sia nei tratti adiacenti di epitelio apparentemente normale. Questo ha fatto pensare che le mutazioni specifiche di p53 possano rappresentare un evento precoce della carcinogenesi. L'elevata prevalenza di queste alterazioni nella popolazione generale, e la constatazione che non sempre le *p53 signatures* corrispondono alle mutazioni presenti nelle STICs, non ci consente di escludere, però, che si tratti di cambiamenti reattivi benigni che portano all'iperespressione di p53, senza collegamenti con lo sviluppo della neoplasia<sup>10</sup>.

Anche i carcinomi di basso grado sono riconducibili ad un'origine tubarica. Nelle tube di donne con una neoplasia di basso grado si è riscontrata una “iperplasia papillare tubarica”, caratterizzata da clusters di cellule papillari associati a corpi psammomatosi. Queste cellule, una volta esfoliate dalla mucosa tubarica, tenderebbero a impiantarsi sull'ovaio, generando poi neoplasie di basso grado con caratteristiche simili all'iperplasia papillare tubarica. Questo spiegherebbe anche l'associazione tra il carcinoma sieroso di basso grado e l'endosalpingiosi, lesione composta da ghiandole e strutture papillari simili all'epitelio tubarico, che si ritrovano sulla superficie del peritoneo pelvico, dell'omento e nei linfonodi pelvici e para-aortici<sup>10</sup>.

L'origine extraovarica del carcinoma può essere dimostrata anche per gli altri istotipi.

Studi morfologici e genetico-molecolari hanno dimostrato che i tumori endometrioidi e a cellule chiare si sviluppano da una cisti endometriosa (endometrioma), vista anche la frequente associazione tra questi tumori e l'endometriosi<sup>11</sup>. Dal momento che l'ipotesi più accreditata per la patogenesi dell'endometriosi è quella del flusso mestruale retrogrado, è lecito pensare che i carcinomi endometrioidi e a cellule chiare si sviluppino a partire dal tessuto endometriale (mülleriano) che per via retrograda si impianta sull'ovaio<sup>12</sup>. Studi molecolari hanno poi dimostrato che l'endometrio ectopico esprime anomalie molecolari, tra cui l'attivazione di oncogeni, che sarebbero implicate nell'impianto, nella sopravvivenza e nell'invasione della superficie ovarica e peritoneale<sup>13</sup>. Quest'ipotesi è stata poi supportata da evidenze epidemiologiche che dimostrano l'effetto protettivo della legatura tubarica dallo sviluppo dei carcinomi endometrioidi e a cellule chiare, ma non di quelli sierosi. La legatura tubarica, infatti, impedirebbe meccanicamente il flusso mestruale retrogrado, ma non l'esfoliazione delle cellule tubariche da parte della fimbria<sup>14</sup>.

Anche per i tumori mucinosi e a cellule di transizione (tumori di Brenner) è stata ipotizzata un'origine extraovarica.

Tra i tumori mucinosi e quelli di Brenner è stata descritta un'associazione e, secondo nuove ipotesi, essi avrebbero un'origine comune. Questi tumori sono spesso associati alla presenza di “*Walthard cell nests*”, aggregati di epitelio transizionale del tutto benigno, localizzati in cisti paraovariche e paratubariche. È quindi ipotizzabile che i tumori mucinosi e quelli di Brenner, in linea con il loro aspetto non mülleriano, derivino da questi foci di cellule transizionali localizzati a livello della giunzione tubo-peritoneale<sup>15</sup>.

## **2.3 FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI**

I fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma ovarico che vengono presi in considerazione sono di carattere endocrino, ambientale, familiare o genetico.

### **Fattori endocrini**

Ricerche epidemiologiche hanno evidenziato il ruolo che alcuni fattori riproduttivi hanno nello sviluppo di tumori ovarici; in particolare il rischio di sviluppare il carcinoma ovarico è direttamente proporzionale all'età ovulatoria della donna. Sono considerati fattori protettivi la multiparità, con una riduzione del rischio del 30% rispetto alle donne che non hanno mai partorito, l'allattamento al seno e l'uso di contraccettivi orali.

Il menarca precoce e la menopausa tardiva, invece, anche se in maniera meno consistente, sono considerati fattori di rischio.

Tra i fattori protettivi riveste particolare importanza l'uso di contraccettivi orali. Le donne che hanno usato la pillola, non solo hanno un rischio inferiore del 30% rispetto a chi non l'ha mai usata, ma la protezione aumenta con la durata dell'uso della terapia, con una riduzione del rischio del 50% dopo 5 anni. L'effetto protettivo, inoltre, persiste per almeno 10-15 anni dopo la cessazione dell'utilizzo<sup>16</sup>. Sarebbe utile poter identificare i meccanismi che determinano questo effetto protettivo per sviluppare nuove strategie farmacologiche preventive contro il carcinoma ovarico. Le prime teorie a riguardo avevano focalizzato l'attenzione sull'effetto inibitorio che i contraccettivi orali avevano sull'ovulazione e sulla secrezione delle gonadotropine (LH e FSH) da parte dell'ipofisi. Inibendo l'ovulazione si limiterebbe il traumatismo a cui viene esposta la superficie ovarica e il potenziale danno genetico a carico dell'epitelio ovarico, mentre controllando i livelli di gonadotropine

circolanti si ridurrebbe lo stimolo alla proliferazione dell'ovaio.<sup>17</sup> Nel 2002 uno studio di Rodriguez dimostrò l'importanza del ruolo pro-apoptotico che i contraccettivi orali estrogenici avevano sull'epitelio ovarico. Lo studio fu condotto su quattro gruppi di *Macacus Reshus* sottoposti a differente alimentazione per 35 mesi. L'alimentazione del primo gruppo veniva integrata con solo progesterone, quella del secondo con soli estrogeni, quella del terzo sia con progesterone che con estrogeni, e quella del quarto non veniva integrata con alcun tipo di ormone. Dopo questo periodo, analizzando le ovaie delle scimmie, venne alla luce che quelle appartenenti al gruppo alimentato con integrazione di progesterone mostravano cellule superficiali con indici apoptotici più elevati rispetto a quelle dei gruppi alimentati solo con estrogeni o senza nessun supplemento ormonale. L'aumentato indice apoptotico si dimostrò essere correlato al decremento dell'espressione del TGF- $\beta$ 1 e all'aumento dell'espressione del TGF- $\beta$ 2/3. Gli estrogeni, al contrario, non influenzavano l'espressione delle varie isoforme del TGF- $\beta$ , e determinavano, invece, una riduzione dell'indice apoptotico.<sup>18</sup> Altri studi contribuirono a dimostrare l'effetto pro-apoptotico del progesterone, svolto non solo attraverso la modulazione delle varie isoforme del TGF- $\beta$ , ma anche attraverso l'attivazione del sistema Fas/FasL<sup>19</sup>. Al contrario gli estrogeni ridurrebbero l'apoptosi stimolando la produzione di fattori anti-apoptotici, come Bcl-2<sup>20</sup>.

L'effetto protettivo svolto dai contraccettivi orali, e anche dalla gravidanza, potrebbe, quindi, essere dovuto non a una riduzione del numero di ovulazioni, come si pensava inizialmente, ma all'effetto pro-apoptotico svolto dal progesterone sulle cellule di superficie ovarica.

Tra i fattori di rischio è stata presa in considerazione anche la terapia ormonale sostitutiva. Studi su ampie casistiche sembrerebbero, infatti, evidenziare che questa terapia possa aumentare il rischio di carcinoma ovarico. Uno studio di coorte danese condotto su 909 946 donne, tra 50 e 79 anni, ha riscontrato 2681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha evidenziato che, rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le *current users* avevano un rischio relativo di sviluppare un carcinoma ovarico di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58). Il rischio, tuttavia, diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 dopo 2-4 anni, 0.72 dopo 4-6 anni e 0.63 dopo oltre 6 anni.<sup>21</sup> Alcuni studi successivi hanno posto l'attenzione sul tipo di regime di terapia ormonale sostitutiva usato, sottolineando il ruolo protettivo svolto dal progesterone: il rischio di carcinoma ovarico tende ad aumentare nelle donne in trattamento con estrogeni, da soli o con terapia estrogeno-progestinica sequenziale, rispetto a quelle che assumono terapia estrogeno-progestinica combinata continua.<sup>22</sup>

Partendo dal presupposto che il carcinoma ovarico si sviluppa con maggiore frequenza nel periodo post-menopausale, caratterizzato da un elevato livello di gonadotropine, è stato ipotizzato che costituiscono un possibile fattore di rischio i farmaci, come clomifene citrato e gonadotropine, utilizzati in donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET. Questi farmaci, infatti, agiscono stimolando la secrezione di GnRH da parte dei nuclei ipotalamici e la conseguente secrezione di LH e FSH dall'ipofisi. Confrontando le donne nullipare trattate con questi farmaci e le donne nullipare non trattate, non sono state evidenziate differenze significative in termini di incidenza, mettendo in risalto come sia l'infertilità ad aumentare il rischio di carcinoma e non l'utilizzo di farmaci che inducono l'ovulazione.<sup>23</sup>

### **Fattori ambientali**

L'alimentazione può essere un fattore di rischio; alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di elevate quantità di carni rosse e una dieta ricca di acidi grassi saturi potrebbe aumentare il rischio di sviluppare tumori ovarici. Al contrario l'assunzione di acidi grassi polinsaturi omega 3 e omega 6 svolgerebbe un ruolo protettivo, soprattutto nei confronti delle forme endometrioidi<sup>24</sup>.

Fumo di sigaretta, abuso di alcol e caffeina non sembrano avere evidenti relazioni con il rischio<sup>25</sup>.

Alcune teorie sull'eziologia dei tumori ovarici sottolineano il rischio dell'esposizione delle ovaie all'azione di cancerogeni attraverso la vagina e le tube di Falloppio; l'uso di talco nella regione perineale sembra essere associata a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie ovariche<sup>26</sup>.

### **Fattori genetici familiari**

Circa il 5-10% delle neoplasie ovariche riconosce una trasmissione ereditaria. Elementi di sospetto che possono indirizzarci verso una forma ereditaria di tumore dell'ovaio sono: la giovane età d'insorgenza, la bilateralità del tumore, la presenza di più componenti della famiglia affetti dalla neoplasia, un'anamnesi personale positiva per carcinomi della mammella, del colon e dell'endometrio, una storia familiare positiva per tumori della mammella o dell'ovaio in pre-menopausa.

Carcinomi ovarici ereditari si riscontrano in diverse sindromi genetiche. La maggior parte di questi rientra in due grandi sindromi: la *Breast-ovarian cancer syndrome* e la *Sindrome*

*di Lynch.*

La *breast-ovarian cancer syndrome*, presente in circa il 13% delle diagnosi di carcinoma ovarico, è legata alla trasmissione, in modo autosomico dominante, di una mutazione a carico dei geni oncosoppressori BRCA1 (17q21) e BRCA2 (13q12.3), che determina un deficit nella via di ricombinazione omologa (HR). Questa sindrome raggruppa, oltre ai tumori ovarici, tumori della mammella nella donna, e tumori della mammella e della prostata nell'uomo. Le donne portatrici di mutazione del gene BRCA1 hanno un rischio dell'85% di sviluppare un tumore della mammella entro i 70 anni di età, e del 60% di sviluppare un tumore dell'ovaio. In caso di mutazione BRCA2 il rischio è più basso per la mammella e l'ovaio (11-30%), ma vi è un maggior rischio di sviluppare un carcinoma mammario nel sesso maschile, un carcinoma pancreatico e il sottotipo B dell'anemia di Fanconi<sup>27</sup>. Esiste un'altra sindrome legata alla mutazione dei geni BRCA1 e 2, la *site specific ovarian cancer*, che però è molto meno frequente rispetto alla precedente.

La *sindrome di Lynch 2 HNPCC* include il carcinoma dell'ovaio (2-4% dei tumori ovarici), il carcinoma dell'endometrio, il carcinoma del colon non associato a poliposi, il carcinoma gastrico ed il tumore della mammella. È legata alla trasmissione autosomica dominante di mutazioni a carico di geni del *Mismatch Repair System*, implicati nella riparazione del DNA.

Un esiguo numero di carcinomi ovarici fa parte dello spettro di neoplasie che si possono sviluppare nella *sindrome di Li-Fraumeni*. Questa sindrome è caratterizzata da una mutazione del gene p53 (17p13), gene oncosoppressore essenziale nella protezione nei confronti di eventuali danni arrecati al DNA. Gli individui portatori di questa mutazione

hanno un rischio aumentato di sviluppare diverse neoplasie, quali tumori del seno e dell'ovaio, sarcomi, leucemie acute, tumori cerebrali e carcinomi adrenocorticali.

## **2.4 ISTOPATOLOGIA**

Le neoplasie epiteliali dell'ovaio sono classificate dalla WHO (*World Health Organization*) secondo il tipo cellulare principale in: neoplasie sierose, neoplasie mucinose, neoplasie endometrioidi, neoplasie a cellule chiare e neoplasie a cellule transizionali. Possono essere, inoltre, sottoclassificate in base agli aspetti architetturali, alle caratteristiche nucleari e alla presenza o meno di invasione stromale. In riferimento a queste caratteristiche possiamo distinguere tumori con caratteri di benignità, definiti cistoadenomi, tumori con caratteri di malignità, definiti cistoadenocarcinomi, e tumori con caratteristiche intermedie, definiti tumori borderline.

I tumori maligni a loro volta si suddividono secondo il grado di differenziazione istologica. Il sistema di grading proposto dalla FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) suddivide i tumori maligni in base alla proporzione tra tessuto con aspetto ghiandolare e papillare e tessuto solido, all'interno della neoplasia. Tumori G1, ben differenziati, tumori G2, moderatamente differenziati e tumori G3, scarsamente differenziati, sono costituiti, rispettivamente, per meno del 5%, tra il 5 e il 50% e oltre il 50% da componente solida. Esistono altri sistemi di grading, come quello proposto dalla WHO e quello proposto dalla GOG (*Gynecologic Oncology Group*)<sup>28</sup>.

Ogni istotipo presenta delle caratteristiche anatomo-patologiche distintive.

Il cistoadenocarcinoma sieroso rappresenta la variante più frequente (75% dei carcinomi ovarici) ed è costituito da cellule che, per morfologia e pattern di crescita, ricordano l'epitelio tubarico. È bilaterale nel 60% dei casi e può raggiungere dimensioni cospicue (maggiori di 20 cm); di solito si presenta come massa solida, con aree cistiche più o meno vaste. Le aree cistiche possono presentare delicate strutture papillari, fini e confluenti, costituite da un asse fibrovascolare centrale e rivestite da epitelio atipico. Le regioni solide si presentano di consistenza friabile, frequentemente con aree emorragiche e necrotiche, soprattutto nelle forme poco differenziate. Caratteristica, non distintiva, è la presenza di depositi concentrici di calcio, che formano i cosiddetti corpi psammomatosi.

Il cistoadenocarcinoma mucinoso è un istotipo meno frequente; costituisce il 3-4% dei carcinomi ovarici. Nel 95% dei casi è monolaterale e di dimensioni cospicue. Macroscopicamente presenta delle aree solide, con necrosi ed emorragia, e aree cistiche multiloculate contenenti materiale viscoso. Istologicamente è caratterizzato da strutture ghiandolari costituite da cellule muco-secerenti che, nelle varianti più differenziate, ricordano l'epitelio intestinale o endocervicale. Frequentemente, accanto alla forma invasiva, coesistono aree benigne e borderline.

Il cistoadenocarcinoma endometrioido (10% dei casi) si presenta in donne di età avanzata e in genere viene diagnosticato allo stadio iniziale. Solitamente è unilaterale, voluminoso, e origina o da un focolaio endometrioso o dalla degenerazione di una cisti endometriosa. Microscopicamente è caratterizzato da aree ben differenziate con tubuli di media misura e strutture ghiandolari rivestite da epitelio stratificato, non contenente muco, che ricorda quello delle ghiandole endometriali di tipo proliferativo. È possibile la presenza di aree a

differenziazione squamosa. Non è infrequente l'associazione tra adenocarcinoma dell'endometrio e quello ovarico. In questi casi è importante differenziare l'origine delle due neoplasie: in caso di malattia sincrona, la sopravvivenza a 5 anni è del 75-85%, mentre nel caso di malattia metastatica scende al 30% a 5 anni.

La variante a cellule chiare rappresenta il 5% di tutti i tumori maligni epiteliali (più frequente nei paesi asiatici) e mostra un picco d'incidenza nella VII decade. È generalmente unilaterale, può essere a predominanza solida o cistica, ed è caratterizzata da grandi cellule con citoplasma chiaro a forma poligonale. Nonostante venga diagnosticata frequentemente in uno stadio precoce, rispetto ai carcinomi sierosi, ha una prognosi peggiore dovuta alla scarsa risposta al platino, analogamente a quello che si verifica per la variante a cellule chiare dell'endometrio<sup>29</sup>.

La variante a cellule di transizione, o tumore di Brenner, è caratterizzata da elementi che istologicamente ricordano l'urotelio e le neoplasie uroteliali. Rappresenta il 2% delle neoplasie ovariche, è tipico dell'età avanzata, di solito è monolaterale e di dimensioni variabili.

Uno studio del 2008 ha mostrato che, analizzando con cura i cistoadenomi mucinosi, nel 18% dei casi si potevano ritrovare focolai di tumore di Brenner<sup>15</sup>. Partendo dal presupposto che i tumori di Brenner sono di piccole dimensioni (in media 0.5cm), mentre quelli mucinosi sono di grandi dimensioni (in media 9cm), alcuni ricercatori sostengono che quando un tumore di Brenner cresce, la componente mucinosa prende il sopravvento e diviene dominante, portando allo sviluppo di quello che viene considerato un cistoadenoma mucinoso. Queste scoperte sono intriganti, ma vanno considerate come preliminari, e

dunque sono necessari studi morfologici e molecolari per dimostrare questa teoria.

La variante indifferenziata è seconda, per frequenza, solo alla forma sierosa, ma è quella più aggressiva e con prognosi peggiore. Si presenta macroscopicamente come una massa voluminosa, con diffuse aree di emorragia e necrosi. Da un punto di vista istologico le strutture che la compongono sono così poco differenziate da non consentire di catalogarla in una delle varianti precedenti.

Il carcinoma misto ha una frequenza pari al 2%, ed è composto da due o più istotipi fra quelli appena descritti, senza la predominanza di uno di essi.

Negli ultimi anni, sulla base delle nuove teorie patogenetiche, di studi morfologici e di biologia molecolare, è stato proposto un modello dualistico per la patogenesi del carcinoma ovarico. I vari istotipi, a seconda delle loro caratteristiche cliniche, patologiche e molecolari, vengono suddivisi in due categorie, denominate tipo I e tipo II<sup>30</sup>.

I tumori di tipo I, costituiscono il 25% delle neoplasie epiteliali maligne, e comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometriode di basso grado, il carcinoma mucinoso, il carcinoma a cellule chiare e il tumore di Brenner. Queste neoplasie sono meno aggressive, sono spesso diagnosticate in stadio iniziale, hanno un decorso clinico lento, presentano raramente mutazioni di p53 e sono geneticamente stabili. In definitiva hanno prognosi migliore. Per i tumori di tipo I si ritiene che esista una cancerogenesi multistep (simile a quella del carcinoma del colon-retto) che passa attraverso varie tappe evolutive: cistoadenoma, cistoadenoma borderline e infine a cistoadenocarcinoma di basso grado. Oltre

alla maggiore stabilità genetica e all'assenza di mutazione di p53, ogni variante istologica mostra un distinto profilo molecolare, con mutazioni di diversi geni coinvolti in differenti vie di trasduzione. I tumori sierosi di basso grado, nella maggior parte dei casi, presentano mutazioni mutuamente escludenti dei geni KRAS e BRAF, che determinano un'attivazione della via delle MAPK, importante nella risposta cellulare a stimoli differenziativi e proliferativi. Nei tumori endometrioidi di basso grado si possono trovare mutazioni a carico di CTNNB1, PTEN e PIK3CA. Il primo gene, che codifica per la  $\beta$ -catenina, in genere subisce mutazioni attivanti con conseguente alterazione della via di segnale Wnt/ $\beta$ -catenina, coinvolta nella proliferazione e nella motilità cellulare. Gli altri due geni coinvolti (PTEN, PIK3CA) regolano, invece, la chinasi PI3K, implicata nell'attivazione di vie di trasduzione del segnale<sup>31</sup>. Nei tumori mucinosi si ritrovano mutazioni a carico di KRAS, mentre in quelli a cellule chiare è presente una mutazione a livello di un oncosoppressore, ARID1A, gene che codifica una proteina coinvolta nel rimodellamento della cromatina<sup>32</sup>.

I tumori di tipo II raggruppano la maggior parte dei tumori ovarici (75%). Comprendono: il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometrioide di alto grado, il carcinoma indifferenziato ed il carcinosarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico molto aggressivo, sono spesso in stadio avanzato alla diagnosi, evolvono rapidamente e hanno una prognosi infausta. Manifestano raramente le stesse mutazioni descritte per le forme di tipo I, mentre sono geneticamente instabili e presentano una mutazione del gene p53, nel 95% dei casi<sup>33</sup>. Oltre a mutazioni di p53, nella metà dei carcinomi sierosi di alto grado, anche se sporadici e non ereditari, sono state trovate inattivazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 (ipermetilazioni del promotore di BRCA e altri meccanismi) che determinano un deficit nei meccanismi di ricombinazione omologa, essenziali per la riparazione del DNA<sup>34</sup>.

Questo modello dualistico non è di esclusivo interesse accademico, ma ha anche delle implicazioni cliniche. La distinzione in tipo I e tipo II è importante da tenere in considerazione nell'affrontare queste patologie, poiché permetterà un approccio più razionale alla diagnosi precoce e al trattamento.

In relazione alla diagnosi precoce, la distinzione dei tumori in tipo I e tipo II, molto diversi per storia naturale e aggressività, ci suggerisce come sia poco proficuo utilizzare le stesse tecniche diagnostiche indistintamente per tutti i tumori ovarici. Le neoplasie di tipo I, unilaterali e a crescita lenta, potrebbero essere diagnosticate in fase precoce con una visita ginecologica e una ecografia pelvica; invece, le neoplasie di tipo II, molto più aggressive, si estendono precocemente al di fuori dell'ovaio rendendo inefficaci queste procedure diagnostiche. Per tale motivo, una diagnosi precoce nei tumori di tipo II può ottenersi solo attraverso la ricerca di un gruppo di biomarcatori sensibili e specifici che vengono espressi precocemente nella carcinogenesi ovarica e in grado di indicare la presenza del tumore quando è ancora di piccole dimensioni.

Anche il trattamento dovrebbe essere calibrato per tipo di tumore. Per i tumori di tipo I confinati alle ovaie, dovrebbe essere sufficiente la salpingo-ovariectomia. D'altra parte, quando questi tumori si diffondono oltre l'ovaio, gli agenti chemioterapici efficaci contro tumori di tipo II, a rapida proliferazione, non lo sono altrettanto per tumori a lenta crescita come quelli di tipo I. Si potrebbero prevedere, pertanto, nuovi approcci terapeutici per i tumori di tipo I in stadio avanzato, come ad esempio l'utilizzo delle mutazioni genetiche citate prima come target di una terapia a bersaglio molecolare<sup>10</sup>.

## 2.5 CLINICA

In fase iniziale di malattia, le neoplasie ovariche di tipo epiteliale sono associate con scarsi o assenti sintomi, di conseguenza il 70% dei casi si diagnostica solo in uno stadio avanzato, quando il tumore raggiunge cospicue dimensioni o interessa altri organi pelvici e/o addominali.

Quando è presente una sintomatologia, questa è caratterizzata da sintomi aspecifici come dolore e gonfiore addominale, anoressia e astenia, oppure sintomi che mimano disturbi di altra natura, gastrointestinale (dispepsia, eruttazione, sazietà precoce, nausea, vomito, costipazione) o urinaria (urgenza minzionale e aumento della frequenza delle minzioni). Questi sintomi possono essere presenti già alcuni mesi prima della diagnosi, ma spesso sono interpretati come disturbi di tipo colitico, appendicolare o urinario, per i quali vengono prescritti i comuni esami radiologici che, di solito, danno esito negativo. Si determina così una perdita di tempo, potenzialmente fatale per la paziente. Utile sarebbe l'esecuzione di esami più specifici, come un'ecografia pelvica: quando queste manifestazioni aspecifiche si presentano da meno di un anno e per più di 12 volte al mese, deve essere presa in considerazione la possibile presenza di un tumore ovarico<sup>35</sup>.

La sintomatologia diventa conclamata nelle fasi avanzate della malattia. Oltre ai sintomi tipici di tutte le patologie neoplastiche (astenia, anoressia, decadimento fisico), possono essere presenti un aumento di volume dell'addome nella parte inferiore, un senso di pesantezza-tensione o una vaga dolenzia addomino-pelvica. L'aumento del volume addominale può essere determinato sia dall'aumento della massa tumorale sia dalla presenza di ascite, frequente nelle neoplasie maligne. L'ascite è legata alla produzione di

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), un fattore di crescita endoteliale che stimola l'angiogenesi ed aumenta la permeabilità vascolare, favorendo, inoltre, la diffusione intraperitoneale del tumore<sup>36</sup>. L'aumento del volume della cavità addominale, limitando l'espansione della cavità toracica, può determinare anche dispnea: in questi casi bisogna escludere la presenza di un versamento pleurico maligno associato<sup>37</sup>.

Il dolore addominale è invece dovuto alle complicanze cui il tumore può andare incontro (emorragia, rottura, torsione del peduncolo).

Se il tumore è di grandi dimensioni può determinare la comparsa di segni di compressione delle strutture adiacenti, con conseguenti disturbi intestinali e, meno frequentemente, urinari (stipsi, pollachiuria e disuria, dispareunia).

Una manifestazione tardiva è l'occlusione intestinale; questa può essere legata a una condizione di carcinosi peritoneale che provoca la compressione e l'occlusione di tratti di intestino o la loro paralisi<sup>38</sup>.

Uno dei segni più caratteristici delle fasi avanzate del carcinoma ovarico è la cachessia.

## **2.6 SCREENING**

Uno dei motivi che rende inefficace la terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Attualmente, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce. Un test di screening valido dovrebbe avere una predittività del 10% e una specificità di almeno il 99.6%; solo così si può evitare di sottoporre donne sane a procedure chirurgiche invasive e a eventuali complicazioni, vanificando i vantaggi di una possibile diagnosi precoce<sup>39</sup>. In

assenza di una efficace strategia di screening, le procedure generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi di lesioni annessiali sospette, la determinazione del marcatore sierico CA 125. Un trial multicentrico statunitense ha reclutato 78 232 donne di età compresa tra 55 e 74 anni, randomizzate in due gruppi: uno sottoposto a screening annuale mediante dosaggio del CA 125 per 6 anni e un'ecografia transvaginale per 4 anni, l'altro non sottoposto a controlli routinari. Dopo un follow-up complessivo di 13 anni, i risultati hanno dimostrato che uno screening basato su ecografia transvaginale e dosaggio del CA 125 annuale non riduceva la mortalità per carcinoma ovarico, ma addirittura poteva causare una incidenza non trascurabile di morbidità iatrogena per interventi chirurgici non strettamente necessari per patologia benigna<sup>40</sup>.

Uno studio successivo mirava a dimostrare che, nello screening del carcinoma ovarico, misurazioni del CA 125 seriate nel tempo sono più affidabili del riscontro di un singolo valore dell'antigene al di sopra di un cut-off. Lo *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer screening (UKCTOCS)* ha arruolato 202 632 donne in post-menopausa, suddividendole in 3 gruppi. Un gruppo era di controllo, uno veniva sottoposto ad uno screening annuale con ecografia transvaginale ed uno veniva sottoposto ad uno screening multimodale. Quest'ultimo si basava sul dosaggio annuale del CA 125, interpretato usando l'algoritmo ROC (*Risch Ovarian Cancer algorithm*, un particolare algoritmo ottenuto dalla valutazione della retta di regressione, riportando il valore esponenziale del CA 125 in scala logaritmica), e una ecografia transvaginale come esame di secondo livello, a cui sottoporre solo le pazienti in cui il marcatore fosse risultato anomalo. Per i carcinomi ovarici la sensibilità e la specificità sono state rispettivamente 89.5% e 99.8% per il gruppo

sottoposto a screening multimodale e 75% e 98.2% per il gruppo sottoposto a sola ecografia. Nonostante questi risultati siano incoraggianti, è necessario attendere i dati relativi alla mortalità prima di definire l'effettiva efficacia di questo programma di screening<sup>41</sup>.

Per le pazienti ad alto rischio di sviluppare un carcinoma ovarico (familiarità positiva o donne portatrici di mutazioni BRCA1/2 o appartenenti a famiglie con sindrome di Lynch), le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCL) raccomandano un'ecografia transvaginale, e il dosaggio del CA 125, ogni 6 mesi a partire dai 35 anni di età.

Per queste pazienti potrebbe essere preso in considerazione, come test di screening, il dosaggio combinato di vari marcatori. L'*OVALiFE test* utilizza la valutazione di sei biomarcatori: leptina, prolattina, osteopontina, IGF2, fattore inibitorio dei macrofagi e CA 125. In questo modo si raggiunge una sensibilità del 93% e una specificità del 99.4%, assai superiore a quella della valutazione del solo CA 125<sup>42</sup>.

## **2.7 DIAGNOSI**

Il processo diagnostico e decisionale nei confronti di una massa pelvica sospetta si basa sull'integrazione di dati che provengono dall'anamnesi, dall'età della paziente, dai rilievi clinici, dai risultati dell'ecografia transvaginale e/o di altre metodiche di imaging (TC e RMN) e dal dosaggio di marker tumorali. In ogni caso, la diagnosi di certezza, è chirurgica: l'intervento chirurgico da un lato permette l'asportazione della massa ovarica, dall'altro consente la diagnosi istologica definitiva e la stadiazione di malattia, grazie all'intervento dell'anatomo patologo.

In caso di sospetto di neoplasia ovarica, il primo passo da fare, è un'accurata raccolta dei dati anamnestici: età della paziente (il rischio di malignità di una neoformazione ovarica va dal 13% in premenopausa al 45% in post-menopausa), storia clinica e anamnesi ostetrica-ginecologica.

La visita ginecologica è essenziale nel processo di inquadramento diagnostico di una massa pelvica. L'esame clinico pelvico deve essere condotto tramite palpazione bimanuale retto-vaginale, con retto e vescica vuoti, per poter valutare non solo la sede e le dimensioni della massa, ma anche la sua consistenza, i rapporti che contrae con gli organi pelvici e la mobilità. Una massa è considerata sospetta quando presenta un diametro superiore a 5 cm, una superficie irregolare, una consistenza solida o solido-cistica, con fissità ai tessuti circostanti e agli organi pelvici, e quando coinvolge entrambe le ovaie.

L'esame clinico generale, che deve sempre accompagnare quello ginecologico, è rivolto a ricercare la presenza di metastasi linfonodali superficiali, di ascite, di versamento pleurico e di edema agli arti inferiori.

Di fronte a un sospetto clinico, a questo punto, si ricorre agli esami strumentali.

Per la sua bassa invasività, l'elevata disponibilità e i bassi costi, la principale indagine strumentale utilizzata è l'ecografia pelvica, con sonda transaddominale e transvaginale, associata al colorDoppler. Lo studio multicentrico IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis Group*) ha ottenuto importanti risultati nella diagnostica delle neoplasie ovariche, permettendo la standardizzazione della metodologia da seguire per la valutazione ecografica di una massa annessiale e la definizione di tutti i parametri ecografici da rilevare nel corso dell'esame stesso<sup>43</sup>. La raccolta standardizzata dei dati ecografici di più di 1000

pazienti con massa pelvica ha consentito la realizzazione di un vasto database, permettendo lo sviluppo di nuovi modelli matematici. In questo studio sono state analizzate circa 50 variabili cliniche ed ecografiche: le neoplasie ovariche maligne hanno mostrato una maggiore percentuale di bilateralità, presenza di ascite, di papille, di flusso all'interno delle papille, irregolarità delle papille e della parete cistica interna. Al contrario, nelle neoplasie benigne è stata riscontrata una più elevata percentuale di dolore pelvico, di setti incompleti, di cono d'ombra e di flusso sanguigno solo venoso. Le variabili indipendenti risultate significative all'analisi multivariata sono state l'anamnesi personale di carcinoma ovarico, la terapia ormonale, l'età, il diametro massimo della lesione, il dolore, l'ascite, la presenza di flusso all'interno di una papilla, la presenza di una neoplasia interamente solida, il diametro della componente solida, l'irregolarità della parete cistica interna, il cono d'ombra ecografico e la valutazione semi-quantitativa della vascolarizzazione all'interno della lesione. Con i dati raccolti nel database è stato possibile sviluppare un modello di regressione logistica che ha mostrato un'elevata accuratezza diagnostica<sup>44</sup>.

La TC e la RMN non vengono utilizzate di routine, ma permettono di definire più dettagliatamente le caratteristiche della lesione, la sua estensione e l'eventuale presenza di metastasi endo-addominali o linfonodali. Queste informazioni sono importanti per la stadiazione della malattia e la programmazione dell'intervento chirurgico<sup>45</sup>.

Nella diagnostica differenziale delle masse ovariche, la PET, invece, sembra offrire vantaggi marginali rispetto all'ecografia.

Esami endoscopici, quali rettoscopia, cistoscopia e gastroscopia, sono indicati in caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (tumore di Krukenberg).

Nel processo diagnostico non può mancare la valutazione dei livelli sierici dei markers tumorali.

L'Antigene Carboidratico 125 (CA125) è il marcatore sierico più attendibile per il carcinoma ovarico.

Conosciuto anche come mucina 16 o MUC16, è una glicoproteina umana della famiglia delle mucine, codificata dall'omonimo gene MUC16. Fu scoperta nel 1981 da Bast e colleghi grazie all'utilizzo dell'anticorpo monoclonale OC125, ottenuto per immunizzazione di animali da laboratorio con una linea cellulare di tumore ovarico<sup>46</sup>. Questa glicoproteina viene prodotta dalle sierose; infatti una certa reattività per il CA 125 è stata trovata anche nelle cellule mesoteliali della pleura, del pericardio e del peritoneo. Viene normalmente espresso anche nel tessuto endometriale, per cui elevati livelli possono essere evidenziati anche durante la fase mestruale e nella gravidanza iniziale.

Mentre è controverso il ruolo del dosaggio sierico del CA 125 nello screening, è invece molto utile l'impiego di questo test nella diagnosi differenziale delle tumefazioni ovariche, soprattutto nelle donne in menopausa.

Un incremento del CA 125 > 35 U/ml si verifica in circa l'80% dei carcinomi ovarici di istotipo non mucinoso; in particolare la percentuale di positività al test è alta nelle fasi avanzate di malattia (> 90%) e bassa negli stadi iniziali (circa 50%)<sup>47</sup>. I tumori mucinosi esprimono l'antigene meno frequentemente di quelli non mucinosi. In uno studio, livelli

preoperatori di CA 125 > 35 U/ml e > 65 U/ml erano presenti rispettivamente nell'84.6% e nel 79.5% delle pazienti con neoplasie non mucinose, e nel 66.7% e 50% di quelle con tumore mucinoso<sup>48</sup>.

Livelli di CA 125 > 35 U/ml sono presenti, anche, nel 20-30% delle donne con masse annessiali benigne; tuttavia in questi casi il livello dell'antigene raramente supera 80-100 U/ml. Valori elevati sono, tuttavia, osservabili in altre patologie ginecologiche, sia neoplastiche, carcinoma della tuba e dell'endometrio, sia benigne, come l'endometriosi e la malattia infiammatoria pelvica. Anche patologie extraginecologiche possono presentare elevati livelli sierici di CA 125; è il caso dei tumori del pancreas, del colon retto o del polmone, o di altre condizioni patologiche non neoplastiche che possono alterare la clearance dell'antigene o irritare la sierosa peritoneale, quali epatopatie, insufficienza renale e pancreatite<sup>49</sup>.

Nella diagnosi differenziale delle masse annessiali, il dosaggio del CA 125 ha una sensibilità superiore al 90% e una specificità del 70%. Molte indagini hanno dimostrato che il dosaggio di questo antigene aumenta l'affidabilità dell'ecografia nella definizione preoperatoria delle tumefazioni annessiali. Sono stati proposti diversi score di rischio di malignità, RMI (*Risk of Malignancy Index*), basati sui reperti ecografici, sullo stato menopausale e sui valori sierici di CA 125. Quello proposto da Tingulstad e coll. prende in considerazione il risultato ottenuto dal prodotto dello stato menopausale (1 se premenopausa, 3 se menopausa), dell'ecografia transvaginale (da 0 a 3 valutando la presenza di multilocularità, di aree solide, di ascite e di metastasi intraddominali) e del valore del Ca 125 sierico. Utilizzando come cut-off un valore di RMI di 200 si ottiene una

specificità del 94,4% e una sensibilità dell'81,5%, con un valore predittivo positivo e negativo del 48% e del 96% rispettivamente<sup>50</sup>.

L'HE4 (*Human Epididymis Protein 4*), inizialmente scoperto nel secreto spermatico, è un altro marcatore tumorale del carcinoma ovarico studiato attentamente negli ultimi anni. È una glicoproteina a basso peso molecolare espressa principalmente nei tessuti epiteliali normali dell'apparato genitale femminile. È iperespresso nel 93% dei carcinomi sierosi, nel 100% di quelli endometrioidi e nel 50% di quelli a cellule chiare, ma non nei carcinomi mucinosi<sup>51</sup>. Rispetto al CA 125 sembra avere una sensibilità e una specificità superiore. In particolare risulta più sensibile negli stadi iniziali di malattia, ed è meno frequentemente iperespresso in alcune patologie ovariche benigne come l'endometriosi<sup>52, 53</sup>. Nonostante i risultati incoraggianti, l'utilità di HE4 è ancora oggetto di valutazione.

Lo score ROMA (*Risk Ovarian Malignancy Alghorithm*) mette insieme la valutazione del CA 125 e dell'HE4 in funzione dello stato menopausale. Questo è uno score di facile attuazione, in quanto non necessita di esami strumentali, che mostra una sensibilità elevata, soprattutto negli stadi iniziali di malattia, superiore allo score RMI<sup>54</sup>.

Si devono valutare anche i marcatori CEA e CA 19.9, per escludere patologie gastroenteriche o per vagliare i tumori di tipo mucinoso.

## 2.8 STADIAZIONE

La stadiazione del carcinoma ovarico è chirurgica. Si basa, secondo le linee guida della Federazione Italiana di Ginecologia ed Ostetrica (FIGO) (Tabella 1), sull'esame clinico e sull'esplorazione chirurgica e deve prendere in considerazione: i reperti istologici e citologici, la presenza di ascite, la presenza di tumore sulla superficie della capsula, l'integrità o la rottura della capsula stessa. Per ottenere una corretta stadiazione, le pazienti devono essere sottoposte a<sup>55</sup>:

- Washing peritoneale o raccolta del liquido ascitico per la citologia
- Isterectomia totale extra fasciale con annessectomia bilaterale
- Omentectomia
- Linfadenectomia pelvica e lomboaortica
- Biopsie peritoneali multiple
- Appendicectomia

È fondamentale che il tumore venga stadiato in modo preciso, in quanto sulla stadiazione si basa la scelta terapeutica e la prognosi della paziente.

**Tabella 1:** classificazione in stadi del carcinoma ovarico secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia

<b>STADIO I Tumore limitato alle ovaie.</b>	
Stadio Ia	Tumore limitato ad un ovaio, non sulla superficie, con capsula intatta, senza cellule neoplastiche in ascite o nel lavaggio peritoneale.
Stadio Ib	Tumore limitato a entrambe le ovaie, non sulla superficie, con capsula intatta, senza cellule neoplastiche in ascite o nel lavaggio peritoneale.
Stadio Ic	Tumore limitato a una o entrambe le ovaie, sulla superficie o con capsula rotta o con cellule neoplastiche in ascite o nel lavaggio peritoneale.
<b>STADIO II Tumore contenuto entro la pelvi.</b>	
Stadio IIa	Tumore esteso all'utero e/o alle tube, senza cellule neoplastiche nell'ascite o nel lavaggio peritoneale.
Stadio IIb	Tumore esteso ad altri organi pelvici, senza cellule neoplastiche nell'ascite o nel lavaggio peritoneale.
Stadio IIc	Tumore esteso alla pelvi, con cellule neoplastiche nell'ascite o nel lavaggio peritoneale.
<b>STADIO III Tumore esteso ad organi all'esterno della pelvi, oppure coinvolgimento linfonodale, oppure tumore con metastasi transcelomatiche</b>	
Stadio IIIa	Tumore con micrometastasi peritoneali
Stadio IIIb	Tumore con metastasi macroscopiche peritoneali di dimensioni non superiori a 2 cm.
Stadio IIIc	Tumore con metastasi macroscopiche peritoneali di dimensioni superiori a 2 cm, o con coinvolgimento linfonodale lomboaortico
<b>STADIO IV Tumore con metastasi ematogene</b>	

## 2.9 STORIA NATURALE

Il carcinoma ovarico può diffondere per contiguità, per via intraperitoneale, per via linfatica retroperitoneale, per via trans-diaframmatica e per via ematica.

La via principale è quella della disseminazione diretta delle cellule esfoliate al peritoneo pelvico, alla superficie degli organi pelvici, nel fluido peritoneale o nell'ascite (se presente).

Le cellule si sfaldano dalla superficie del tumore e tendono a depositarsi, per gravità, nel cavo del Douglas, il punto più basso della cavità peritoneale. Le cellule tendono inoltre a seguire la via circolatoria del fluido peritoneale, spinto delle variazioni pressorie endoaddominali, dovute ai movimenti respiratori del diaframma e alla peristalsi intestinale. Questo liquido si muove dalla pelvi, lungo le docce paracoliche (specialmente quelle di destra) e i mesenteri intestinali, all'emidiaframma destro. Trasportate da questo circolo, le cellule neoplastiche, possono impiantarsi in varie sedi intraddominali, coinvolgendo soprattutto la superficie peritoneale dell'intestino ed i suoi mesenteri, le docce paracoliche, la cupola epatica, l'omento e la superficie peritoneale del diaframma. Da quest'ultimo, attraverso i vasi linfatici, possono localizzarsi in sede pleurica.

Le principali vie di drenaggio linfatico dell'ovaio sono rappresentate dal peduncolo gonadico e dal peduncolo iliaco esterno. Il primo, seguendo i vasi ovarici, raggiunge a destra i linfonodi pre- e para-cavali e gli intercavo-aortici all'altezza di L1-L2; a sinistra i linfonodi pre- e latero-aortici. Il peduncolo iliaco esterno drena, invece, verso i linfonodi iliaci esterni ed iliaci comuni e, successivamente, verso i linfonodi aortici. I linfonodi regionali (iliaci esterni, iliaci comuni e lomboaortici) sono coinvolti nel 5-24% dei casi, in apparente stadio iniziale, ed in circa il 70% dei casi in stadio avanzato. Anche linfonodi

inguinali, seppur raramente, possono essere interessati, o per via retrograda dai linfonodi iliaci esterni, o per via diretta attraverso i vasi linfatici che decorrono nel legamento inguinale.

La via ematogena permette alle cellule neoplastiche di diffondere a distanza, soprattutto a livello epatico, polmonare, osseo e cerebrale. Queste localizzazioni metastatiche sono rare e, in genere, tardive. Aumentando, però, la percentuale di donne sopravvissute a 5 anni, il numero di questi casi, in particolare di metastasi cerebrali, sta progressivamente aumentando nel tempo<sup>56</sup>.

La morte per tumore ovarico avviene soprattutto per occlusione intestinale, a causa della diffusione, attraverso la cavità peritoneale, all'intestino (60% dei casi). Un altro fattore che può accelerare il decesso (nel 30% dei casi) è la cachessia, dovuta all'intensa richiesta metabolica del tumore. Cause di morte, nel restante 10%, sono ostruzione e sepsi urinaria o metastasi a distanza.

## **2.10 TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Ogni caso di neoplasia ovarica, o sospetta tale, a prescindere dalla valutazione clinica della sua diffusione, deve essere sottoposto ad intervento chirurgico, se le condizioni generali della paziente lo consentono. L'obiettivo della chirurgia è triplice: permettere l'accertamento istopatologico della natura della lesione, definire l'esatta diffusione del tumore e, infine, asportare tutta la massa tumorale (intervento radicale) oppure, se ciò non è possibile, la maggior quantità asportabile (intervento citoreducitivo).

### **Stadiazione e citoriduzione primaria**

L'approccio chirurgico è essenzialmente di tipo laparotomico, con un'incisione pubo-sovraombelicale o pubo-xifoidea. Aperto l'addome, si procede al prelievo del liquido peritoneale o al lavaggio peritoneale (minimo 250 ml), utile per l'esame citologico. Si passa, quindi, alla valutazione dell'estensione della neoplasia e all'asportazione della neoformazione, che viene sottoposta a diagnosi istopatologica estemporanea, evitandone la rottura o lo *spillage*. Stabilita la diagnosi di neoplasia maligna si procede alla stadiazione chirurgica intensiva.

### Stadi iniziali di malattia

Circa un quarto delle pazienti con carcinoma ovarico si presenta con malattia in stadio iniziale, I e II FIGO. L'approccio chirurgico in questi casi prevede l'ovariosalpingectomia bilaterale con isterectomia complementare e la valutazione dell'estensione della malattia, eseguite per via laparotomica. L'approccio laparoscopico non è raccomandabile; anzi, 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<sup>57</sup>.

Bisogna esplorare accuratamente il cavo addomino-pelvico, effettuare una biopsia di ogni eventuale lesione sospetta e delle briglie aderenziali. In assenza di lesioni sospette è opportuno fare una serie di biopsie peritoneali random, in particolare nelle aree a maggior rischio di micrometastasi (peritoneo pelvico, docce parietocoliche, peritoneo diaframmatico, radice del mesentere). L'omentectomia infracolica è d'obbligo in quanto spesso, a questo livello, sono presenti micrometastasi che sfuggono all'operatore. Siccome, anche in caso di

malattia in stadio iniziale, c'è una possibilità di trovare linfonodi pelvici o paraortici positivi, è importante asportare queste catene linfonodali. È preferibile effettuare una linfadenectomia sistematica, che permette di evidenziare un maggior numero di metastasi linfonodali, anche se ciò non sembra offrire un vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza libera da progressione o di sopravvivenza globale. Visto il maggiore rischio di metastasi linfonodali, nei casi di neoplasie sierose o indifferenziate, e nei casi di tumori G2 e G3, è sempre consigliabile effettuare una linfadenectomia sistematica<sup>58</sup>.

La positività all'esame istopatologico dei linfonodi colloca il tumore non più in uno stadio iniziale, ma in uno stadio IIIC.

L'appendicectomia è consigliabile; lo è in particolare nei casi in cui il tumore sia localizzato nella emipelvi di destra o che l'appendice sia ingrossata o si tratti di un tumore mucinoso<sup>59</sup>.

Nel caso di pazienti giovani (il 12% ha meno di 45 anni) e desiderose di prole, è possibile prendere in considerazione un trattamento conservativo della fertilità, definito "*fertility sparing*". Questo tipo di intervento prevede l'annessectomia monolaterale, il curettage endometriale, il lavaggio e biopsie peritoneali, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica, almeno monolaterale. Secondo le linee guida della *European Society for Medical Oncology* (ESMO) il trattamento "*fertility sparing*" può essere riservato a pazienti che presentano uno stadio di malattia IA con grado G1-G2, e disposte a sottoporsi a visite di controllo ravvicinate nel tempo<sup>60</sup>. Anche se i dati di follow-up sono limitati, da questi emerge che il 10.3% delle pazienti trattate con questa procedura ha recidivato e che il 31% delle donne ha ottenuto una gravidanza<sup>61</sup>.

### Stadio avanzato

Il trattamento chirurgico standard del carcinoma in stadio avanzato (III e IV FIGO) prevede una chirurgia citoriduttiva che mira a rimuovere quanto più tumore possibile, sia primitivo che metastatico (*debulking*). La finalità della chirurgia citoriduttiva è quello di migliorare l'efficacia degli agenti chemioterapici, eliminando le aree poco vascolarizzate e i potenziali foci di chemioresistenza del tumore. Non vi è un criterio standard per la definizione di citoriduzione ottimale; attualmente il gold standard è la rimozione di tutta la malattia macroscopicamente visibile. La maggior parte degli autori considera come citoriduzione ottimale il raggiungimento di una malattia residua < 1cm.

L'entità della citoriduzione influenza in maniera importante sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia: ad ogni aumento del 10% nella citoriduzione è associato un incremento del 5.5% nella mediana di sopravvivenza<sup>62</sup>. Nei casi in cui la malattia viene macroscopicamente eliminata, la sopravvivenza a 5 anni è del 60%, mentre con una citoriduzione subottimale (malattia residua > 0.5 cm) scende al di sotto del 20%.

Per raggiungere questi obiettivi, spesso bisogna ricorrere a procedure chirurgiche invasive, che si aggiungono a quelle già descritte per gli stadi iniziali. Quando la neoplasia infiltra il setto rettovaginale ed il cavo del Douglas, fissando saldamente l'utero e le masse ovariche al Douglas e al retto ("pelvi congelata"), è necessario effettuare l'isterectomia retrograda secondo Hudson-Delle Piane. Questa tecnica, mediante un approccio retroperitoneale, consente l'asportazione "*en bloc*" di utero, annessi, peritoneo del Douglas e retto, qualora infiltrato, riducendo il rischio di lesioni alla vescica e agli ureteri e consentendo un migliore accesso ai vasi.

In base alla localizzazione della malattia, può essere necessaria l'esecuzione di splenectomia, resezione epatica, resezione della porzione distale del pancreas, resezione gastrica, resezioni ileali, emicolectomia destra o sinistra e omentectomia radicale gastrocolica. Le grosse masse tumorali localizzate sulla superficie peritoneale o del diaframma devono essere rimosse, specie se si tratta di masse isolate. Il coinvolgimento del diaframma può richiedere fino a una vera e propria resezione diaframmatica, con il rischio di provocare uno pneumotorace iatrogeno. Per questo motivo è necessario valutare con attenzione i rischi e benefici di questo tempo chirurgico<sup>63</sup>.

Ostacoli al raggiungimento di una citoriduzione ottimale sono rappresentati dalla localizzazione della neoplasia in particolari sedi anatomiche, come nel caso di un interessamento massivo del mesentere, della presenza di metastasi intraparenchimali epatiche o dell'infiltrazione dell'ilo epatico, oltre che dal basso performance status o l'elevato ASA del paziente.

Per quanto riguarda i linfonodi, negli stadi avanzati, l'incidenza di metastasi linfonodali è del 13%, nei soli linfonodi pelvici, del 17%, nei soli linfonodi aortici e del 35%, in entrambe le sedi<sup>64</sup>. L'approccio terapeutico da adottare nei confronti dei linfonodi, durante l'intervento di chirurgia citoriduttiva, è ancora incerto. Uno studio del 2005, condotto su pazienti in stadio IIIB-C FIGO sottoposte ad intervento di citoriduzione, ha dimostrato che le pazienti sottoposte a linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica, rispetto a quelle che hanno subito un *semping* linfonodale, avevano una sopravvivenza libera da malattia superiore (7 mesi). Non si rilevava però una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale. Le donne sottoposte a linfoadenectomia sistematica, inoltre, avevano una più alta incidenza di complicanze post-operatorie, quali linfocisti e

linfedema<sup>65</sup>. Il limite di questo studio era di non prendere in considerazione la sopravvivenza nel sottogruppo di pazienti con malattia residua macroscopicamente assente. Uno studio successivo ha dimostrato, infatti, che era vantaggioso, in termini di sopravvivenza globale, eseguire una linfadenectomia sistematica se la malattia residua era  $\leq 1$  cm, e non se la malattia residua era di dimensioni maggiori<sup>66</sup>. Attualmente è in corso uno studio multicentrico nazionale randomizzato (AGO-LION) orientato a chiarire l'efficacia terapeutica della linfadenectomia sistematica rispetto al *sampling* linfonodale in pazienti senza residuo macroscopico di malattia in peritoneo.

#### **Chirurgia di intervallo.**

Nei casi in cui non sia stato possibile ottenere una citoreduzione ottimale al primo intervento, a causa di malattia troppo estesa o presente in sedi non resecabili, oppure a causa dello stato clinico della paziente, si può ricorrere alla cosiddetta “chirurgia di intervallo”. Questa viene eseguita in genere dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante, con lo scopo di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati e diminuire il rischio di complicanze perioperatorie, a parità di risultati terapeutici. Uno studio dell'EORTC del 2010 ha messo a confronto, a parità di stadio (IIIC e IV FIGO) pazienti sottoposte a chirurgia di prima istanza seguita da chemioterapia e pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante per 3 cicli seguita da citoreduzione. I risultati non evidenziavano differenze in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione<sup>67</sup>. Va sottolineato, tuttavia, che era difficile aspettarsi un particolare impatto sulla prognosi se la popolazione presa in considerazione era composta da pazienti gravemente compromesse

dalla malattia. In questo studio, inoltre, erano inclusi i dati di centri molto eterogenei per capacità chirurgiche.

Alla luce di questi risultati la chirurgia citoreduttiva primaria e la chirurgia di intervallo non possono essere considerate come equivalenti, per cui sembrerebbe più utile cercare la citoreduzione ottimale già nel primo intervento, riservando la chirurgia di intervallo alle pazienti che, al momento della presentazione, non sono idonee a una buona citoreduzione (diffusione extraddominale della malattia o con sfavorevole performance status o elevato ASA)<sup>68</sup>.

### **Second-look chirurgico**

La chirurgia di *second-look*, eseguibile per via laparotomica o laparoscopica, è una procedura che permette di rivalutare la malattia dopo il trattamento chirurgico primario e chemioterapico. Questa tecnica può evidenziare: una malattia residua macroscopica; una malattia residua microscopica (macroscopicamente non evidente, ma washing peritoneale e/o biopsie positivi); una risposta patologica completa (washing peritoneale e biopsie negativi).

Una risposta clinica completa (esame clinico e marcatore negativi) può risultare, invece, parziale al second-look chirurgico. Si deve inoltre sottolineare che nel 30-50% delle pazienti con second-look negativo, entro 2 anni compare una nuova recidiva.

Il ruolo della chirurgia di second-look non è esclusivamente diagnostico, ma anche operativo: permette di asportare il residuo tumorale evidenziato.

Studi degli ultimi anni hanno dimostrato che la rivalutazione tramite second-look offre un limitato beneficio clinico: non risultano differenze significative in termini di sopravvivenza

tra le pazienti che vi si sono sottoposte e quelle che lo hanno rifiutato. Non si evidenziano nemmeno differenze significative, sempre in termini di sopravvivenza, tra pazienti con malattia residua macroscopica asportata durante il second-look, e pazienti con residuo microscopico<sup>69</sup>.

Negli ultimi anni, per i suddetti motivi, questa procedura ha avuto un uso limitato ed è riservata alle pazienti arruolate in particolari trials clinici: è stata sostituita dalla PET con 18FDG, meno invasiva, ma efficace nella valutazione della risposta alle terapie.

## **2.11 TRATTAMENTO MEDICO**

La chemioterapia rappresenta una parte integrante del trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio, sia come trattamento adiuvante nella malattia in stadio iniziale ad alto rischio, sia come trattamento della malattia in fase avanzata.

### **Chemioterapia adiuvante negli stadi iniziali**

Nonostante lo stadio iniziale della malattia (I-II Figo), il 25-30% delle donne andrà incontro a una recidiva; è per questo motivo che la maggior parte delle donne affette da carcinoma ovarico, dopo la chirurgia primaria, deve essere sottoposta a un trattamento chemioterapico adiuvante. Lo scopo è quello di distruggere eventuali micrometastasi residue e migliorare in tal modo la sopravvivenza.

Due studi clinici randomizzati (ICON1, *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1*, e ACTION, *Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm*) hanno analizzato complessivamente 925 donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale sottoposte a chirurgia citoreducente, suddividendole in due gruppi: uno riceveva una chemioterapia

adiuvante contenente platino, l'altro veniva avviato ad un programma di monitoraggio clinico-strumentale. I dati ottenuti dopo un follow-up di 4 anni, hanno dimostrato che una chemioterapia a base di platino migliora significativamente la sopravvivenza a 5 anni (82% contro 74%) e la sopravvivenza libera da malattia (76% contro 65%)<sup>70, 71</sup>. Secondo meta-analisi successive, inoltre, il vantaggio appariva più significativo nelle pazienti non stadiate in maniera ottimale<sup>72</sup>.

Attualmente, la chemioterapia adiuvante negli stadi iniziali di malattia è indicata per quelle pazienti non adeguatamente stadiate e per quelle sottoposte ad una stadiazione chirurgica intensiva, ma con malattia ad alto rischio, cioè con tumori scarsamente differenziati, carcinomi a cellule chiare e tumori negli stadi Ic e II FIGO. Per le restanti pazienti (adeguatamente stadiate con tumori FIGO Ia e Ib, G1, fatta eccezione per i tumori a cellule chiare) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e si ritiene, quindi, che non vi sia indicazione al trattamento adiuvante.

Quanto al tipo di chemioterapia, si consiglia un regime a base di carboplatino AUC 5-6 e taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> in combinazione ogni tre settimane, oppure carboplatino AUC 5-6 in monochemioterapia ogni 3 settimane. Per quanto concerne la durata, invece, non è stato ancora stabilito il numero ottimale di cicli di chemioterapia a cui sottoporre le pazienti. Uno studio del GOG (*Gynecologic Oncology Group*) ha confrontato la somministrazione di 3 cicli rispetto a 6 cicli di chemioterapia adiuvante, a base di carboplatino e taxolo, in pazienti con carcinoma ovarico allo stato iniziale e ad alto rischio. I risultati hanno evidenziato una lieve riduzione del rischio di recidiva nelle pazienti trattate per 6 cicli rispetto a quelle trattate per 3, ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza, a fronte di un incremento della tossicità ematologica e neurologica<sup>73</sup>. Un vantaggio significativo in

termini di sopravvivenza, però, si è evidenziato nelle pazienti con carcinoma di istotipo sieroso: le pazienti trattate per 6 cicli avevano una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dell'83%, rispetto al 60% di quelle trattate con 3 cicli<sup>74</sup>.

### **Chemioterapia adiuvante degli stadi avanzati**

Il trattamento chemioterapico standard attualmente adottato, per le pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato, prevede un regime di combinazione a base di platino e taxolo.

Negli anni '90 due ampi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia combinata con cisplatino e taxolo offriva risultati migliori in termini di sopravvivenza, rispetto al regime terapeutico fino ad allora utilizzato, a base di cisplatino e ciclofosfamide<sup>75, 76</sup>. Altri studi, poi, hanno mostrato che la sostituzione del carboplatino al cisplatino, nella combinazione con il taxolo, aveva la stessa efficacia terapeutica, a fronte di un migliore profilo di tossicità<sup>77</sup>.

Attualmente il trattamento chemioterapico standard di I linea è rappresentato dalla somministrazione di carboplatino AUC 5-7.5 e taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> (infusione di 3 ore) ogni 3 settimane per 6 cicli<sup>78</sup>.

Malgrado questo sia il regime terapeutico standard, il 75% delle pazienti con malattia avanzata recidiva entro 2 anni, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 35%. Per questo motivo, nel tentativo di migliorare i risultati, sono state esplorate differenti strategie terapeutiche. L'aggiunta di un terzo farmaco (epirubicina, gemcitabina, topotecan, antraciclina liposomiale) al taxolo e carboplatino, oppure la sostituzione del taxolo con un altro farmaco (altri agenti appartenenti alla stessa famiglia o la doxorubicina liposomiale)

non ha mostrato alcuna superiorità significativa, né un beneficio clinico, rispetto alla terapia standard<sup>79-81</sup>.

Una prospettiva molto promettente potrebbe essere quella prospettata dall'associazione di farmaci a target molecolare alla terapia; con particolare attenzione è stata considerata la terapia anti-angiogenetica. La neoangiogenesi è un passaggio fondamentale per la proliferazione e la diffusione del tumore e, l'interazione tra il “*vascular endothelial growth factor*” (VEGF) e i suoi recettori (VEGFR1-2-3), ne costituisce un elemento essenziale. L'aumento dell'espressione di VEGF, infatti, è stato dimostrato essere un fattore prognostico negativo nel carcinoma ovarico, poiché associato alla progressione tumorale e alla riduzione della sopravvivenza. Il primo e il più studiato farmaco anti-angiogenetico usato in chemioterapia è stato il Bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF-A. Due ampi studi prospettici randomizzati (GOG-218 e ICON7) hanno preso in considerazione l'uso del Bevacizumab in aggiunta alla terapia standard nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato. I risultati dimostrano che le pazienti trattate con carboplatino e taxolo in associazione a bevacizumab, sia durante la chemioterapia sia come terapia di consolidamento, rispetto a quelle trattate con soli taxolo e carboplatino, hanno un vantaggio di circa 4 mesi in sopravvivenza libera da progressione<sup>82, 83</sup>. In termini di sopravvivenza globale, invece, un beneficio statisticamente significativo si riscontra solo nelle pazienti in stadio III e IV con malattia residua  $> 1\text{cm}^{83}$ . Considerando questi risultati, gli effetti collaterali e l'elevato costo, il bevacizumab non costituisce ad oggi una opzione terapeutica standard per tutte le pazienti con carcinoma ovarico, ma il suo utilizzo, in combinazione

con carboplatino e taxolo per 6 cicli, e successivo mantenimento per 15 mesi, è stato approvato dall'EMA (*European Medical Agency*) per le pazienti in stadio IIIB-IV.

Nuove prospettive, nella terapia anti-angiogenetica, sono offerte da farmaci diretti contro altri fattori e vie angiogenetiche implicate nella progressione del carcinoma ovarico e nella resistenza alla terapia anti-VEGF. Il pazopanib e il vergatef (BIBF1120), infatti, contrastano l'angiogenesi inibendo il recettore del VEGF (VEGFR-1, -2 e -3), il recettore per il *platelet derived growth factor* (PDGFR- $\alpha$  e - $\beta$ ) e il recettore per il *fibroblast growth factor* (FGFR-1 e -3); il trebanabib, invece, blocca l'angiogenesi inibendo i recettori per l'angiopoietina 1 e 2<sup>84</sup>.

Un'altra terapia a bersaglio molecolare promettente ha come target le vie molecolari implicate nella ricombinazione omologa, fondamentale nella riparazione del *double strand breaks*. BRCA1 e 2, insieme ad altre proteine e vie molecolari, sono importanti componenti del sistema di ricombinazione omologa, alterato, non solo nelle pazienti con mutazioni germinali, o somatiche, di BRCA 1 e 2, ma anche nel 50% delle pazienti con carcinomi sierosi di alto grado. Le pazienti con deficit della ricombinazione omologa, con o senza mutazioni della linea germinale di BRCA, possono essere trattate con inibitori PARP, come olaparib e iniparib. Queste molecole agiscono inibendo gli enzimi PARP (*poly-ADP-ribose polymerase*), fondamentali nella riparazione dei danni a carico del DNA in caso di perdita della funzione della ricombinazione omologa; la cellula, non riuscendo più a riparare il DNA, va incontro così ad apoptosi<sup>85</sup>.

Un'altra strategia presa in esame è stata la somministrazione di chemioterapia ad alta intensità di dose ("*dose dense therapy*"). Questo schema terapeutico prevede la

somministrazione di farmaci a dosi minori, ma a intervalli ravvicinati, al fine di raggiungere elevate concentrazioni che permettano di superare l'eventuale chemioresistenza sviluppata dal tumore. Uno studio giapponese (NOVEL) ha dimostrato che pazienti trattate con taxolo 80 mg/m<sup>2</sup> settimanale e carboplatino AUC 6 ogni 3 settimane, avevano una sopravvivenza globale e libera da malattia superiore rispetto a quelle sottoposte a terapia standard<sup>86</sup>. Nonostante questi buoni risultati, la chemioterapia ad alta intensità di dose non è stata adottata in maniera diffusa a causa della tossicità determinata e le possibili differenze farmacogenetiche esistenti tra le popolazioni giapponesi e quelle caucasiche. I dati preliminari di alcuni studi sulla popolazione occidentale (MITO-7) sembrano, infatti, indicare che non ci siano differenze significative in termini di sopravvivenza libera da progressione tra la terapia standard e la *dose-dense therapy*.

Un'altra possibile modalità di somministrazione è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale che permette di ottenere elevate concentrazioni del farmaco direttamente nella cavità addominale. Studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione intraperitoneale di carboplatino e taxolo offre vantaggi in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia in pazienti con carcinoma ovarico con malattia residua < 1cm<sup>87</sup>. A causa dei numerosi effetti collaterali e il peggioramento della qualità della vita, questa metodica non si è affermata a livello europeo.

In definitiva, l'associazione di taxolo e carboplatino, somministrati ogni 3 settimane, rappresenta ancora il migliore schema terapeutico per il carcinoma ovarico avanzato; per il

futuro ci si aspetta molto dallo sviluppo e il miglioramento della terapia a bersaglio molecolare.

## **2.12 FOLLOW-UP E RECIDIVE**

Con il termine follow-up si intende il controllo periodico, clinico e strumentale, della paziente affetta da neoplasia, dopo il trattamento della malattia stessa.

Nonostante molte pazienti con carcinoma ovarico, dopo il trattamento chirurgico citoreducente e la chemioterapia, risultino clinicamente libere da malattia, la recidiva si verifica nell'80% dei casi al III e IV stadio e nel 20% al I e II stadio. Il 90% delle recidive, inoltre, avviene nei primi 2 anni. La ripresa di malattia si localizza prevalentemente a livello pelvico o addominale, interessando soprattutto la sierosa peritoneale; più rare sono le recidive a distanza. In un numero limitato di casi si può avere recidiva a livello dei linfonodi retroperitoneali.

Per i motivi sopradetti è di fondamentale importanza sottoporre tutte le donne, al termine del programma terapeutico, ad un attento follow-up che ha come obiettivi: identificare precocemente eventuali recidive, verificare lo stato di malattia e valutare eventuali complicanze dei trattamenti.

La rivalutazione delle pazienti avviene ogni 3 mesi per i primi due anni (in relazione alla più frequente ripresa della malattia in questo periodo), ogni 4 mesi il terzo anno, ogni 6 mesi per i successivi due anni e infine annualmente dal sesto anno in poi.

I controlli di follow up consistono nella raccolta dell'anamnesi, nell'esame obiettivo generale e visita ginecologica, con esplorazione bimanuale retto-vaginale, e nel dosaggio

dei marcatori sierici, in particolare del CA 125, o del CA 19.9 e/o CEA nelle forme mucinose. È inoltre utile eseguire un'ecografia addomino-pelvica ad ogni visita (a meno che non venga effettuata una TC), e una RX del torace ogni 6 mesi, per i primi due anni, e successivamente ogni anno.

Nei pazienti con carcinoma ovarico l'andamento dei livelli sierici del CA 125 correla con la regressione, la stazionarietà o la progressione della malattia nel 90% dei casi. Per tale motivo l'impiego di questo marcatore è utile come parametro biochimico nella valutazione della risposta alla chemioterapia e nel follow-up, dopo trattamento primario. Secondo i criteri del GCIG (*Gynecologic Cancer InterGroup*), pubblicati da Rustin, il valore del CA 125 sierico maggiore o uguale a due volte il limite superiore di riferimento (35 U/mL), in almeno due occasioni, indica la presenza di recidiva con una sensibilità dell'86% e una specificità del 91%<sup>88</sup>.

Mentre un valore negativo del CA 125 non esclude un'eventuale ripresa di malattia, il suo incremento isolato, non accompagnato da sintomi o dalla presenza radiologicamente accertata della recidiva, precede, di 3-5 mesi, la diagnosi clinica della ripresa di malattia nel 56-94% dei casi<sup>89</sup>. Purtroppo, gli studi condotti fino ad ora hanno dimostrato che un precoce trattamento chemioterapico in pazienti con recidiva biochimica asintomatica non apporta alcun beneficio. Lo studio MRCOV05/EORTC 55955 ha arruolato 527 pazienti in remissione clinica e biochimica completa al termine del trattamento chemioterapico di prima linea, dividendole in due gruppi. Un gruppo veniva sottoposto a chemioterapia precocemente al momento della recidiva biochimica, cioè pazienti asintomatiche con esclusivo incremento del CA 125; il secondo gruppo veniva trattato solo dopo un'evidenza

clinica e strumentale di recidiva. I risultati ottenuti hanno dimostrato che non c'erano vantaggi significativi in termini di sopravvivenza globale con il ritrattamento precoce; anzi determinava un peggioramento della qualità della vita delle pazienti<sup>90</sup>. Pertanto, ad oggi, il solo incremento dei livelli sierici del CA 125 non giustifica l'inizio di un'ulteriore linea terapeutica, ma può indicare la necessità di sottoporre le pazienti a controlli più intensivi.

L'attuale impiego del CA 125 è, quindi, quello di selezionare le pazienti che devono essere sottoposte ad esami radiologici di II istanza (ecografia, TC, PET), in modo da mettere precocemente in evidenza la ripresa di malattia, prima dell'insorgenza delle manifestazioni cliniche, e migliorare la prognosi<sup>91</sup>.

Tecniche di imaging, come TC e RMN, hanno una scarsa specificità, e una sensibilità del 40-93%, nell'individuare le recidive. Le pazienti, durante il follow-up, vengono sottoposte a una TC addomino-pelvica ad intervalli annuali a meno che non ci sia sospetto clinico, sierologico o ecografico, di recidiva<sup>92</sup>.

La PET con 18FDG, e la PET/TC, grazie alla loro elevata sensibilità per la diagnosi di recidiva di carcinoma ovarico, vengono utilizzate nelle pazienti con incremento del CA 125, asintomatiche, con lo scopo di identificare lesioni neoplastiche eventualmente non rilevate alla TC<sup>92</sup>.

In caso di ripresa di malattia, gli esami radiologici sono utili anche per valutare la possibilità di eseguire una terapia chirurgica della recidiva. In particolare la PET, in presenza di una ripresa di malattia, apparentemente isolata alla TC, può aiutare a escludere o confermare un'indicazione chirurgica<sup>93</sup>.

## 2.13 PROGNOSE

La prognosi dei tumori epiteliali maligni dell'ovaio è tuttora molto sfavorevole a causa dell'elevata aggressività e della diagnosi tardiva, con una sopravvivenza globale a 5 anni che raramente supera il 40%. La prognosi comunque è variabile da caso a caso e i fattori che la condizionano sono:

- Lo stadio. Rappresenta il principale fattore prognostico. Secondo i dati del 26° *FIGO Annual Report* la sopravvivenza a 5 anni decresce progressivamente all'aumentare dello stadio, passando dal 90% nei casi di tumore confinato all'ovaio, al 15-20% degli stadi avanzati. In particolare è: IA 89.6%, IB 86.1%, IC 83.4%; IIA 70.7%, IIB 65.5%, IIC 71.4%; IIIA 46.7%, IIIB 41.5%, IIIC 32.9%; IV 18.6%<sup>94</sup>.
- Il tipo istologico del tumore. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni per i vari istotipi, indipendentemente dallo stadio, è:
  - Sieroso: 41%
  - Mucinoso: 65.4%
  - Endometriode: 64.8%
  - Cellule chiare: 63.6%
  - Indifferenziato: 36.3%
  - Misto: 55%
- Il grading istologico del tumore. Assume grande rilevanza prognostica, in particolare nella malattia allo stadio iniziale: più è alto il grading e peggiore è la prognosi. Secondo il 26° *FIGO Annual Report* la sopravvivenza a 5 anni delle pazienti con

malattia in stadio I-II è del 90.3% per il grado G1, 79.7% per il grado G2 e 75% per il grado G3, con un rischio relativo di morte per G3 quasi doppio rispetto al G1<sup>94</sup>.

- L'età della paziente e il performance status. A parità di stadio, quanto più la paziente è giovane, e/o ha un buon performance status, tanto più la prognosi è migliore. L'età, tuttavia, non sembra essere un fattore prognostico indipendente, ma spesso legato alla presenza, tra le donne più anziane, di tumori in stadi più avanzati e poco differenziati, e al fatto che spesso non è possibile sottoporle, in relazione all'età, ad una citoriduzione ottimale e a chemioterapie aggressive.
- Fattori chirurgici. L'adeguatezza della chirurgia primaria è un fattore prognostico cruciale per i carcinomi in stadio iniziale e ancor più per quelli in stadio avanzato, nei quali la malattia residua dopo chirurgia è il principale fattore prognostico. È importante per questi motivi indicare lo stato della malattia dopo il trattamento chirurgico: malattia residua assente (citologia negativa); malattia residua microscopica (citologia e/o biopsie positive); malattia residua inferiore o superiore a 1 cm. Secondo una metanalisi del 2002 la sopravvivenza media per le donne citoridotte in maniera ottimale, rispetto a quella delle pazienti con citoriduzione subottimale (MR < 1cm) e alle pazienti con malattia residua macroscopica (MR > 1cm) è rispettivamente 45, 32 e 26 mesi<sup>62</sup>. Si può capire, perciò, quanto sia fondamentale uno sforzo chirurgico che cerchi di portare la malattia residua a zero.

In caso di malattia limitata alla pelvi, la rottura intra-operatoria della capsula della neoformazione ovarica, determina una peggior prognosi e la necessità di chemioterapia adiuvante.

- Livelli sierici di CA 125. Questo marcatore, oltre a svolgere un importante ruolo nella diagnosi e nel follow-up, ci offre utili informazioni sulla prognosi della paziente con carcinoma ovarico. L'emivita del CA 125 dopo la terapia chirurgica primaria è di 6 giorni, per questo la persistenza di elevati livelli, nei successivi 20 giorni all'exeresi chirurgica, è considerata un fattore prognostico negativo. Anche durante la chemioterapia, i valori sierici di CA 125 possono avere un ruolo prognostico e predittivo: pazienti con una rapida riduzione del CA 125, hanno una maggiore probabilità di risposta completa alla terapia e una probabilità inferiore di morte rispetto alle pazienti con un'emivita maggiore<sup>95</sup>. Anche il valore assoluto del CA 125 dopo terapia primaria è considerato un fattore prognostico indipendente. I risultati di molti studi conferiscono al CA 125 un'importanza prognostica, sottolineando che più bassa è la concentrazione del CA125 al nadir<sup>96-98</sup>, o al termine del trattamento primario<sup>99, 100</sup>, e migliore è la prognosi della paziente, nonostante il valore del CA 125 ricada nel range di normalità.
- Livelli di VEGF. L'espressione da parte del tumore di elevati livelli di VEGF rappresenta un fattore prognostico negativo indipendente. Questi correlano con un maggior rischio di recidiva, una peggior risposta ai trattamenti a base di platino e una prognosi peggiore<sup>101, 102</sup>.
- Mutazioni di BRCA. Donne con carcinoma ovarico, portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA, hanno una prognosi migliore delle donne con carcinoma ovarico non ereditario. Le prime, infatti, sono caratterizzate da una più alta percentuale di risposta alla terapia a base di platino, da un più lungo intervallo libero da malattia e da migliore

sopravvivenza globale<sup>103</sup>. Anche nei casi di carcinomi sporadici con mutazione BRCA si riscontrano questi vantaggi.

## **2.14 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA RECIDIVANTE**

La terapia della recidiva costituisce un argomento importante dato che il 75% dei casi di carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a ripresa di malattia.

La gestione della recidiva può risultare complessa e richiedere diversi cicli di terapie. L'obiettivo è quello di prolungare la sopravvivenza delle donne, bilanciando le reali potenzialità terapeutiche, che mirano a ritardare la progressione di malattia, e la qualità della vita delle pazienti.

Il fattore principale che guida la scelta della terapia è il “*Platinum Free Interval*” (PFI), ovvero il periodo di tempo che intercorre tra la fine del trattamento a base di platino e la comparsa di recidiva. Secondo le linee guida proposte dal GCIG (*Gynecologic Cancer InterGroup*) nel 2010, la malattia recidivante viene così classificata sulla base del PFI:

- malattia refrattaria (progressione durante la prima linea di trattamento o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino);
- malattia resistente (progressione o recidiva entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino);
- malattia parzialmente platino sensibile (PFI compreso tra 6 e 12 mesi);
- malattia platino sensibile (PFI > 12 mesi)<sup>104</sup>.

Questa classificazione è importante per stabilire una terapia differenziata, data la correlazione diretta tra l'incremento del PFI e la possibilità di risposta della recidiva a un eventuale ritrattamento a base di platino<sup>105</sup>.

In caso di recidiva dopo PFI maggiore di 6 mesi, prendendo in considerazione sia le pazienti sensibili, sia quelle parzialmente sensibili al platino, lo standard terapeutico prevede l'utilizzo di regimi a base di platino, con tassi di risposta paragonabili a quelli della terapia di prima linea. Lo studio ICON4/AGO-OVAR-2.2 ha dimostrato la superiorità del trattamento con combinazione carboplatino + taxolo rispetto alla monochemioterapia con carboplatino<sup>106</sup>. Studi successivi hanno evidenziato che terapie a base di gemcitabina + platino, e platino + doxorubicina liposomiale, garantiscono gli stessi vantaggi, in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale, della combinazione carboplatino + taxolo, ma con una migliore tollerabilità e una minore incidenza di effetti collaterali severi e duraturi (ematologici e neurologici)<sup>107, 108</sup>. Anche se ad oggi la terapia convenzionale della recidiva con PFI maggiore di 6 mesi è ancora basata sulla combinazione carboplatino + taxolo, i succitati studi dimostrano come queste nuove combinazioni potrebbero diventare lo standard terapeutico.

Studi successivi sembrano indicare che il sottogruppo di pazienti con PFI compreso tra 6-12 mesi, tragga vantaggio dalla somministrazione di terapie di seconda linea prive di platino, in modo da prolungare artificialmente l'intervallo libero da platino e garantire un miglior risultato nel suo uso in linee terapeutiche successive<sup>109</sup>.

Le pazienti con recidiva dopo intervallo libero da platino inferiore a 6 mesi hanno una prognosi scadente, con un'aspettativa di vita mediana inferiore a un anno. Queste devono

essere trattate con farmaci di seconda linea come la doxorubicina liposomiale, il topotecan, la gemcitabina e il taxolo settimanale. Data la sostanziale equivalenza di questi farmaci in termini di efficacia, la scelta deve essere basata sul profilo di tossicità.

Sia per le recidive platino resistenti, sia per quelle platino sensibili, sono stati ottenuti buoni risultati terapeutici anche con l'utilizzo di farmaci a bersaglio molecolare. Lo studio di fase III AURELIA ha dimostrato che le pazienti trattate con la combinazione di bevacizumab + doxorubicina liposomiale o topotecano o taxolo hanno avuto un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione e della qualità della vita (anche se non della sopravvivenza globale) rispetto a quelle sottoposte alla stessa terapia senza il bevacizumab<sup>110</sup>. L'uso di farmaci antiangiogenetici è stato approvato anche per le pazienti platino sensibili con malattia ricorrente. Lo studio OCEANS di fase III ha mostrato come l'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di gemcitabina e carboplatino offra dei vantaggi significativi in termini di sopravvivenza libera da malattia<sup>111</sup>.

Nei casi di malattia recidivante il ruolo della chirurgia non è stato ancora ben definito, nonostante molti studi dimostrino che il ricorso ad essa è giustificato nei casi in cui sia possibile ottenere una citoriduzione ottimale<sup>112</sup>. I risultati dello studio DESKTOP OVAR hanno consentito l'elaborazione dell'AGO score che permette di selezionare, tra le pazienti platino sensibili, quelle candidabili al trattamento chirurgico, sulla base di fattori che influenzano la possibilità di ottenere una citoriduzione ottimale (performance status, stadio FIGO basso, malattia residua dopo la citoriduzione primaria, assenza di ascite alla diagnosi)<sup>113, 114</sup>.

### **3. OBIETTIVO DELLA TESI**

Scopo della tesi è stato quello di valutare retrospettivamente la correlazione tra le variabili prognostiche e la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale, in pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato sottoposte a chirurgia citoreducente e successiva chemioterapia con platino e taxolo. Le variabili prese in considerazione sono state: età delle pazienti, stadio FIGO, tipo istologico, grado tumorale, performance status, ascite, malattia residua, valori sierici di CA125 post-chemioterapia, chirurgia di second-look e terapie di consolidamento.

## 4. MATERIALI E METODI

Sono state analizzate retrospettivamente 247 pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato (FIGO III e IV) sottoposte presso il nostro istituto, tra il marzo 1996 e il marzo 2013, a chirurgia citoreduttiva primaria, seguita da sei cicli di chemioterapia a base di platino e taxolo.

Non sono state incluse nello studio le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia citoreduttiva d'intervallo, e le pazienti con tumori ovarici border-line.

Alla diagnosi, lo stadio tumorale e la diagnosi istologica di ogni paziente sono stati definiti, rispettivamente, secondo i criteri FIGO e la classificazione istologica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). I tumori sono stati classificati in base al loro grado di differenziazione: G1, ben differenziati, G2 moderatamente differenziati e G3, scarsamente differenziati.

Dopo il sesto ciclo di chemioterapia, le pazienti con nessuna evidenza di malattia alla valutazione clinico-strumentale (visita ginecologica, ecografia ed esami radiologici) e con valori di CA 125 < 35 sono state definite in "*risposta clinica completa*".

Fino al 2006, alle pazienti in risposta clinica completa, specialmente se arruolate in trials clinici, veniva proposto un second-look chirurgico, laparoscopico o laparotomico, a distanza di 5-6 settimane dalla fine della chemioterapia di prima linea. Una *risposta patologica completa* era definita dall'assenza di malattia residua macroscopica e da biopsie random e lavaggio peritoneale negativi. Per *malattia residua microscopica* si intendeva l'assenza di lesioni evidenziabili all'esplorazione chirurgica, ma con positività delle biopsie

peritoneali random e/o della citologia peritoneale. Le pazienti che avevano un residuo macroscopico di malattia e che erano state completamente reseccate durante il secondo-look, venivano definite come “*converted complete responders*”.

Le pazienti con malattia persistente rilevabile clinicamente o chirurgicamente, le pazienti convertite in risposta completa, così come alcune pazienti in risposta clinica o patologica completa, sono state sottoposte a una chemioterapia di consolidamento.

Tutte le pazienti sono state periodicamente sottoposte a follow-up fino alla loro morte o fino a febbraio 2014. La valutazione dell’andamento della malattia è stata effettuata mediante l’esame clinico, il dosaggio sierico del CA 125, l’Rx torace, l’ecografia o la TC addomino-pelvica. Ulteriori indagini sono state effettuate in base alle indicazioni cliniche.

Le pazienti asintomatiche, che presentavano livelli aumentati di CA 125 e negatività agli esami clinici e di immagini, non sono state considerate come recidivanti e sono state sottoposte a un programma di follow-up più intensivo.

Il tempo mediano di follow-up delle pazienti viventi era di 43 mesi (range 7-183 mesi).

L’intervallo di tempo tra la chirurgia primaria e la documentazione clinica e/o radiologica della recidiva è stato definito come sopravvivenza libera da progressione (PFS, *Progression Free Survival*).

L’intervallo di tempo tra la chirurgia primaria e la morte, o l’ultimo follow-up, è stato definito come sopravvivenza globale (OS, *Overall Survival*).

Il software statistico utilizzato è SPSS (IBM, versione 20).

La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sono state calcolate con

il metodo del prodotto limite; il log-rank test è stato utilizzato per l'analisi statistica.

La regressione logistica multipla secondo il modello di COX è stata utilizzata per valutare l'importanza relativa delle variabili come predittori indipendenti di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale.

## 5. RISULTATI

Le caratteristiche delle pazienti alla diagnosi sono riportate nella tabella 2.

L'età mediana alla diagnosi era 59 anni (range 26-78 anni); 165 pazienti (70.8%) avevano meno di 65 anni.

Seguendo la classificazione FIGO, lo stadio della malattia era IIIa in 14 casi (5.7%), IIIb in 17 casi (6.9%), IIIc in 198 casi (80.1%) e IV in 18 casi (7.3%).

L'istotipo tumorale più frequente era il sieroso (200 casi, 81%) e la maggior parte dei casi aveva un grado tumorale G3 (177 pazienti, 71.1%).

Il performance status (PS), valutato con l'ECOG, era 0 in 174 pazienti (70.4%).

Al momento della diagnosi era presente ascite in 126 pazienti (51.0%).

Dopo la chirurgia primaria, la malattia residua (MR) macroscopica era assente in 89 pazienti (36%),  $\leq 1$  cm in 42 pazienti (17%) e più grande in 116 pazienti (47%).

**Tabella 2:** caratteristiche delle pazienti alla diagnosi

VARIABILE	NUMERO DI PAZIENTI	PERCENTUALE
<b>Età (mediana 59 anni)</b>		
< 65 anni	175	70.8%
≥ 65 anni	72	29.2%
<b>Stadio FIGO</b>		
IIIa	14	5.7%
IIIb	17	6.9%
IIIc	198	80.1%
IV	18	7.3%
<b>Tipo istologico</b>		
Sieroso	200	81%
Endometrioide	15	6.1%
Mucinoso	10	4.0%
A cellule chiare	6	2.4%
Misto	11	4.5%
Indifferenziato	5	2.0%
<b>Grado WHO</b>		
G1	8	3.2%
G2	62	25,1%
G3	177	71.7%
<b>Performance status</b>		
0	174	70.5%
1	68	27.5%
2	5	2.0%
3	0	0%
<b>Ascite</b>		
SI	126	51.0%
NO	121	49%
<b>Malattia residua</b>		
0	89	36%
≤ 1cm	42	17%
> 1cm	116	47%

Dopo la chirurgia primaria, tutte le pazienti sono state sottoposte a chemioterapia di prima linea a base di platino e taxolo, che è consistita in:

- Taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5-6 ogni tre settimane in 224 casi
- Doxorubicina 80 mg/m<sup>2</sup> + taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 ogni quattro settimane in 7 casi
- Taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 + bevacizumab 15 mg/kg ogni tre settimane in 11 casi (protocollo ROSIA)
- Taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 ogni tre settimane + vergatef 400 mg/die o placebo in 3 pazienti (arruolate nello studio AGO OVAR 12)
- Taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 ogni tre settimane + trebanabib 15 mg/kg settimanale o placebo in 2 pazienti (arruolate nello studio TRINOVA-3).

Al termine della chemioterapia, 181 pazienti (73.3%) erano in risposta clinica completa, 57 (23.1%) in risposta clinica parziale e 9 (3.6%) mostravano una malattia stabile o in progressione.

Delle 181 donne in risposta clinica completa, 73 (40.3%) sono state sottoposte a un second-look laparotomico/laparoscopico. In 43 casi (58.9%) si confermava la risposta completa (risposta patologica completa), in 21 (28.8%) era presente una MR microscopica oppure erano state completamente reseccate al second-look (“*converted complete responders*”), nei restanti 9 (12.3%) si rilevava la persistenza di MR macroscopica.

Centotrentatre pazienti, delle 247 totali (53.8%), hanno ricevuto un trattamento di consolidamento dopo il sesto ciclo di chemioterapia. I regimi utilizzati sono stati:

- 2 o 3 cicli della stessa chemioterapia di prima linea in 26 pazienti;
- Taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane per 6 cicli in 39 pazienti (protocollo After-six 1);

- Taxolo 60 mg/m<sup>2</sup> settimanale per 21 cicli in 54 pazienti (protocollo After-six 2);
- Bevacizumab 15 mg/kg ogni 3 settimane fino a 22 cicli in 9 pazienti (protocollo ROSIA);
- Altri schemi terapeutici in 5 pazienti.

I livelli sierici di CA 125, valutati dalle 3 alle 4 settimane dopo il sesto ciclo di chemioterapia (CA 125 post-chemioterapia), erano disponibili per 229 pazienti (92.7%), e si trovavano in un range tra 2.0 e 357.0 U/ml. Il 25°, 50° e 75° percentile dei valori di CA 125 post-chemioterapia erano rispettivamente 7.1 U/ml, 10.8 U/ml, e 18.5 U/ml. I valori del marcatore erano > 35 U/ml in 19 pazienti (8,2%).

La neoplasia è progredita in 169 pazienti (68.4%) dopo un intervallo mediano di 18.2 mesi (range 5 - 142.7). Le sedi interessate dalla ripresa di malattia erano:

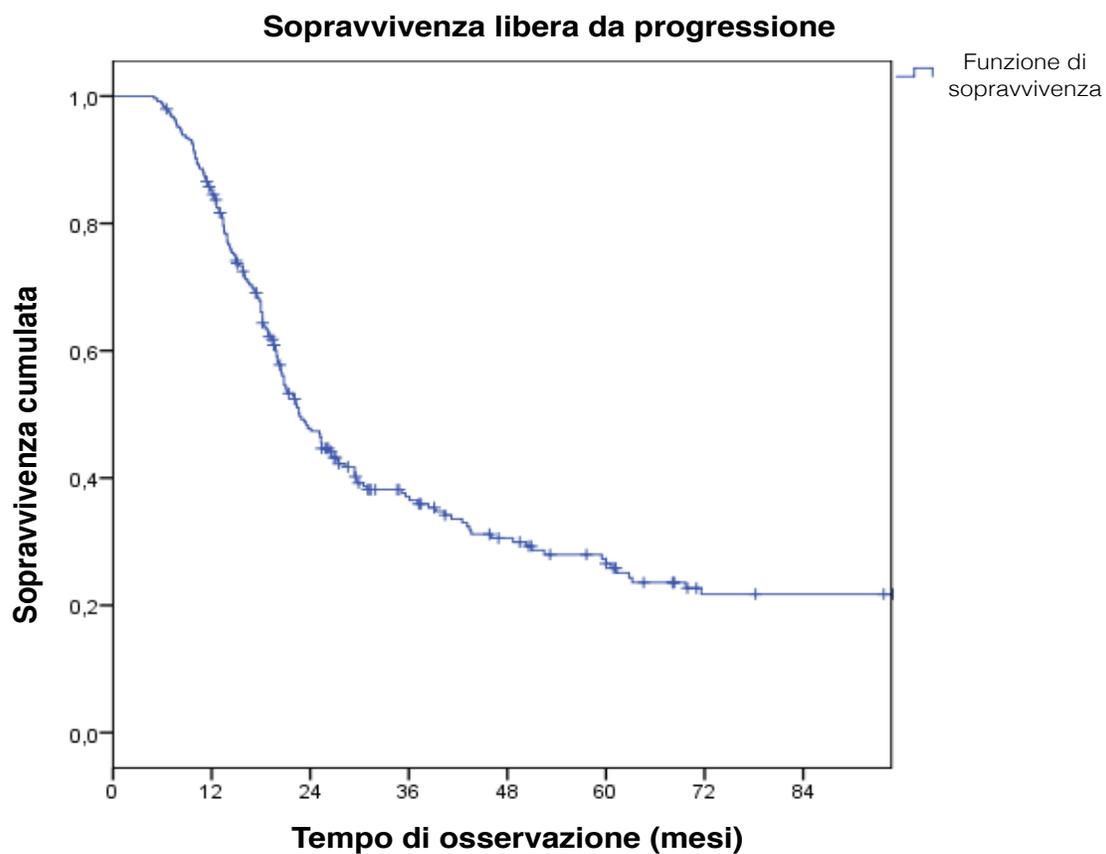
- Addome; 46 (27.2%)
- Pelvi; 18 (10.65%)
- Linfonodi retroperitoneali; 29 (17.2%)
- Multiple; 58 (34.3%)
- A distanza; 18 (10.65%)

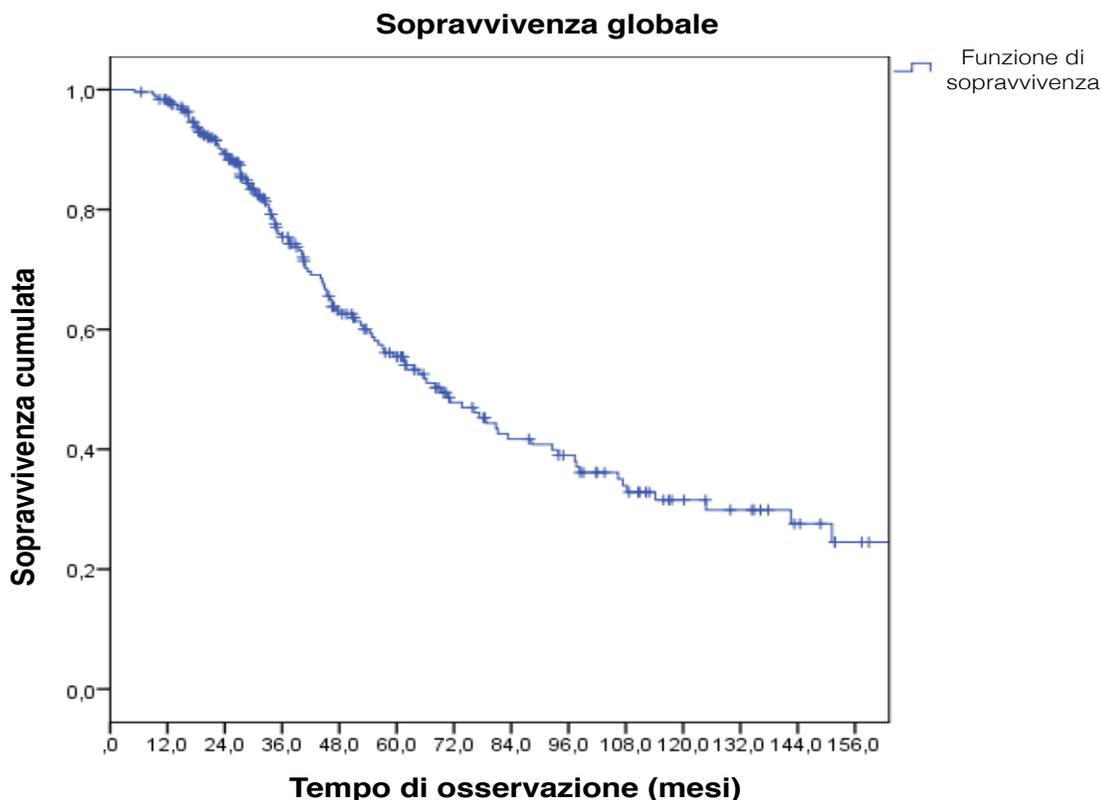
La ripresa di malattia a distanza ha coinvolto: fegato (5 casi), linfonodi toracici (4), polmone (2), sistema nervoso centrale (2), milza (1), fegato + polmone (1), linfonodi toracici + linfonodi ascellari (1), fegato + linfonodi toracici + linfonodi ascellari (1) e fegato + sottocute.(1).

La progressione libera da malattia a 2, 3, 5 e 7 anni era rispettivamente 47.8%, 37.1%, 26.6% e 21.8%. La progressione libera da malattia mediana era di 22.7 mesi (Figura 1a).

La sopravvivenza globale a 2, 3, 5 e 7 anni era rispettivamente 89.2%, 75.4%, 55.5% e 41.7%. La sopravvivenza globale mediana era di 69.4 mesi (Figura 1b).

**Figura 1a e 1b:** sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.





All'analisi univariata, utilizzando il log-rank test, la sopravvivenza libera da progressione correlava significativamente con il PS (0 versus  $\geq 1$ ,  $p = 0.04$ ), con la MR (0 cm versus  $> 0$  cm e  $\leq 1$  cm versus  $> 1$  cm,  $p = 0.000002$ ), con l'ascite (assente versus presente,  $p = 0.00001$ ), con i valori di CA 125 post-chemioterapia, prendendo come cut-off 7.1 U/ml ( $p = 0.02$ ), 10.8 U/ml ( $p = 0.0001$ ), 18.5 U/ml ( $p = 0.000001$ ) e 35.0 U/ml ( $p = 0.0001$ ). (Tabella 3) (Figure 2a, 3a, 4, 6a, 7, 8, 9).

Sempre all'analisi univariata, la sopravvivenza globale correlava significativamente con il PS ( $p = 0.00002$ ), con lo stadio secondo FIGO ( $p = 0.02$ ), con la MR ( $p = 0.001$ ), con la presenza di ascite ( $p = 0.0003$ ) e con i livelli sierici di CA 125 post-chemioterapia usando come cut-off 10.8 ( $p = 0.01$ ) (Tabella 4) (Figure 2b, 3b, 5, 6b).

**Tabella 3:** variabili predittive di sopravvivenza libera da malattia all'analisi univariata.

<b>Variabile</b>	<b>n° pazienti</b>	<b>PFS a 2 anni</b>	<b>PFS a 3 anni</b>	<b>PFS a 5 anni</b>	<b>PFS a 7 anni</b>	<b>P value</b>
<b>Età (anni)</b>						
< 65	175	49.0%	39.5%	29.2%	25.1%	0.136
≥ 65	72	44.8%	30.2%	19.2%	12.0%	
<b>PS</b>						
0	174	51.1%	39.4%	28.4%	24.2%	0.04
≥1	73	40.1%	31.7%	22.2%	14.6%	
<b>Stadio FIGO</b>						
IIIa-IIIb	31	63.6%	60.3%	28.8%	28.8%	0.084
IIIc-IV	216	45.5%	33.4%	26.7%	20.9%	
<b>Istotipo</b>						
Non sieroso	47	47.8%	42.6%	27.6%	23.7%	0.849
Sieroso	200	47.8%	35.8%	26.3%	21.3%	
<b>Grado tumorale</b>						
G 1-2	70	53.8%	44.6%	31.2%	28.6%	0.181
G 3	177	45.3%	33.7%	24.7%	18.7%	
<b>MR (cm)</b>						
0	89	61.6%	52.9%	43.7%	43.7%	0.00002
>0 --- ≤1	42	48.1%	34.9%	31.0%	21.3%	
>1	116	38.1%	26.7%	14.4%	10.2%	
<b>Ascite</b>						
No	121	60.3%	49.9%	38.1%	28.8%	0.00001
Si	126	35.5%	23.9%	14.5%	14.5%	
<b>CA 125 post-CT</b>						
≤ 7.1 U/ml	57	61.8%	50.4%	35.8%	24.4%	0.02
> 7.1 U/ml	172	43.9%	33.2%	24.0%	21.9%	
<b>CA 125 post-CT</b>						
≤10.8 U/ml	115	60.1%	48.3%	37.1%	29.7%	0.0001
> 10.8 U/ml	114	36.8%	26.7%	17.1%	15.7%	
<b>CA 125 post-CT</b>						
≤ 18.5 U/ml	172	55.7%	43.8%	33.9%	27.9%	0.000001
> 18.5 U/ml	57	27.0%	18.7%	7.0%	0%	
<b>CA 125 post-CT</b>						
≤ 35 U/ml	210	50.5%	39.7%	29.5%	24.7%	0.0001
> 35 U/ml	19	25.3%	12.6%	6.3%	0%	
<b>Second look</b>						
Si	73	46.1%	36.1%	24.0%	18.0%	0.521
No	174	48.7%	37.5%	30.0%	23.5%	
<b>Consolidamento</b>						
Si	133	44.9%	33.5%	22.4%	18.9%	0.499
No	114	51.8%	41.8%	32.4%	25.6%	

**Tabella 4:** variabili predittive di sopravvivenza globale all'analisi univariata

<b>Variabile</b>	<b>n° pazienti</b>	<b>OS a 2 anni</b>	<b>OS a 3 anni</b>	<b>OS a 5 anni</b>	<b>OS a 7 anni</b>	<b>P value</b>
<b>Età (anni)</b>						
< 65	175	90.3%	76.2%	57.5%	45.8%	0.255
≥ 65	72	86.6%	73.5%	50.8%	31.8%	
<b>PS</b>						0.00002
0	174	91.8%	81.6%	63.7%	50.0%	
≥1	73	83.2%	60.6%	35.1%	21.2%	
<b>Stadio FIGO</b>						0.02
IIIa-IIIb	31	96.7%	86.2%	79.0%	59.7%	
IIIc-IV	216	88.1%	73.7%	51.3%	38.5%	
<b>Istotipo</b>						0.353
Non sieroso	47	84.6%	79.2%	57.8%	53.3%	
Sieroso	200	90.3%	74.6%	54.9%	39.9%	
<b>Grado tumorale</b>						0.313
G 1-2	70	84.1%	81.1%	62.4%	50.3%	
G 3	177	91.4%	72.5%	52.1%	37.3%	
<b>MR (cm)</b>						0.001
0	89	93.4%	86.8%	78.0%	52.5%	
> 0 --- ≤ 1	42	95.1%	74.2%	44.4%	36.3%	
> 1	116	84.1%	68.3%	47.2%	36.6%	
<b>Ascite</b>						0.0003
No	121	93.0%	84.2%	66.7%	51.9%	
Si	126	85.6%	66.2%	43.5%	31.3%	
<b>CA 125 post-CT</b>						0.263
≤ 7.1 U/ml	57	94.5%	87.6%	62.2%	46.4%	
> 7.1 U/ml	172	86.5%	70.7%	53.7%	40.8%	
<b>CA 125 post-CT</b>						0.01
≤ 10.8 U/ml	115	93.6%	84.7%	63.2%	45.0%	
> 10.8 U/ml	114	83.2%	64.7%	48.1%	37.9%	
<b>CA 125 post-CT</b>						0.066
≤ 18.5 U/ml	172	89.4%	79.1%	60.8%	43.7%	
> 18.5 U/ml	57	85.6%	62.2%	41.1%	34.9%	
<b>CA 125 post-CT</b>						0.054
≤ 35 U/ml	210	89.3%	77.3%	57.5%	42.2%	
> 35 U/ml	19	78.9%	50.8%	38.1%	31.7%	
<b>Second-look</b>						0.817
Si	73	87.6%	71.9%	55.5%	43.9%	
No	174	90.0%	77.4%	55.1%	39.6%	
<b>Consolidamento</b>						0.606
Si	133	90.5%	75.4%	55.1%	40.8%	
No	114	87.7%	75.6%	56.3%	43.5%	

All'analisi multivariata la MR, l'ascite e i livelli sierici di CA 125 post-chemioterapia, utilizzando tutti i cut-off, erano variabili prognostiche indipendenti per la sopravvivenza libera da progressione (Tabella 5).

La MR, il PS e i livelli sierici di CA 125 post-chemioterapia, usando 10.8 U/ml come cut-off, erano, invece, variabili prognostiche indipendenti per la sopravvivenza globale (Tabella 6).

**Tabella 5:** analisi multivariata per la sopravvivenza libera da malattia

a) CA 125 post-CT: 7.1 U/ml

<b>Variabile</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P value</b>
Ascite	1.748	1.227-2.492	0.002
MR	2.129	1.397 -3.245	0.0004
CA125 post-CT	1.818	1.225-2.698	0.003

b) CA 125 post-CT: 10.8 U/ml

<b>Variabile</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P value</b>
Ascite	1.723	1.208-2.458	0.003
MR	1.873	1.229 -2.854	0.004
CA125 post-CT	1.805	1.300-2.505	<0.0001

c) CA 125 post-CT: 18.5 U/ml

<b>Variabile</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P value</b>
Ascite	1.712	1.201-2.441	0.003
MR	2.055	1.345 -3.139	0.001
CA125 post-CT	2.240	1.585-3.165	<0.0001

d) CA 125 post-CT: 35 U/ml

<b>Variabile</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P value</b>
Ascite	1.724	1.205-2.467	0.003
MR	2.089	1.369 -3.189	0.001
CA 125 post-CT	2.169	1.288- 3.652	0.004

**Tabella 6:** analisi multivariata per la sopravvivenza globale

CA 125 post-CT: 10.8 U/ml

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P value</b>
PS	2.227	1.442-3.441	0.0003
MR	1.941	1.116 -3.377	0.01
CA125 post-CT (10.8 U/ml)	1.570	1.056-2.332	0.02

Figura 2a e 2b: sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in funzione del PS

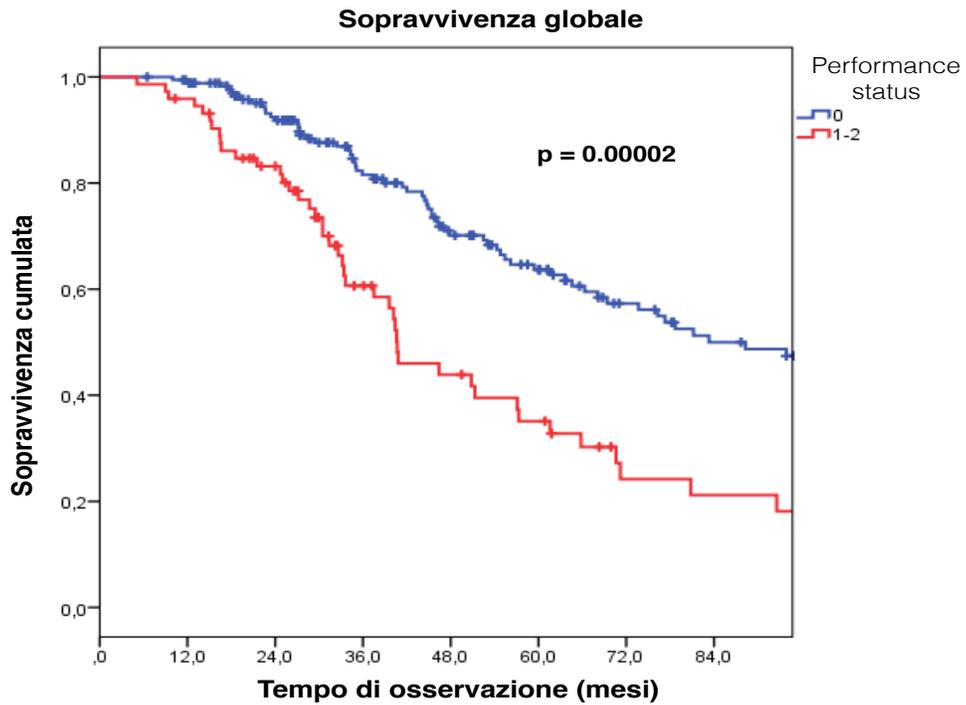
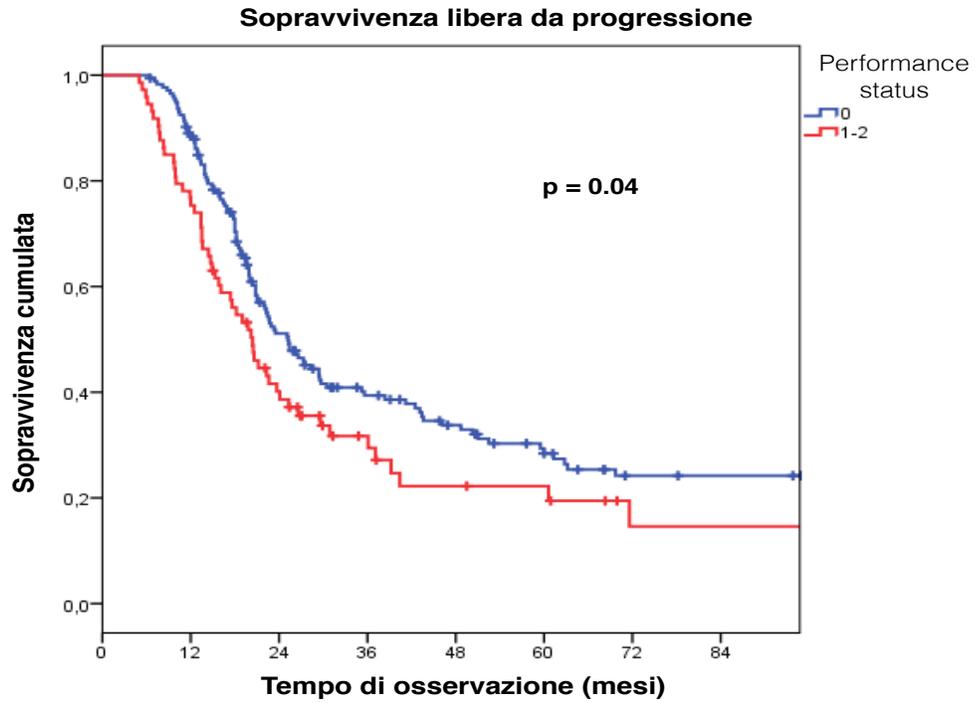


Figura 3a e 3b: sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in funzione della malattia residua

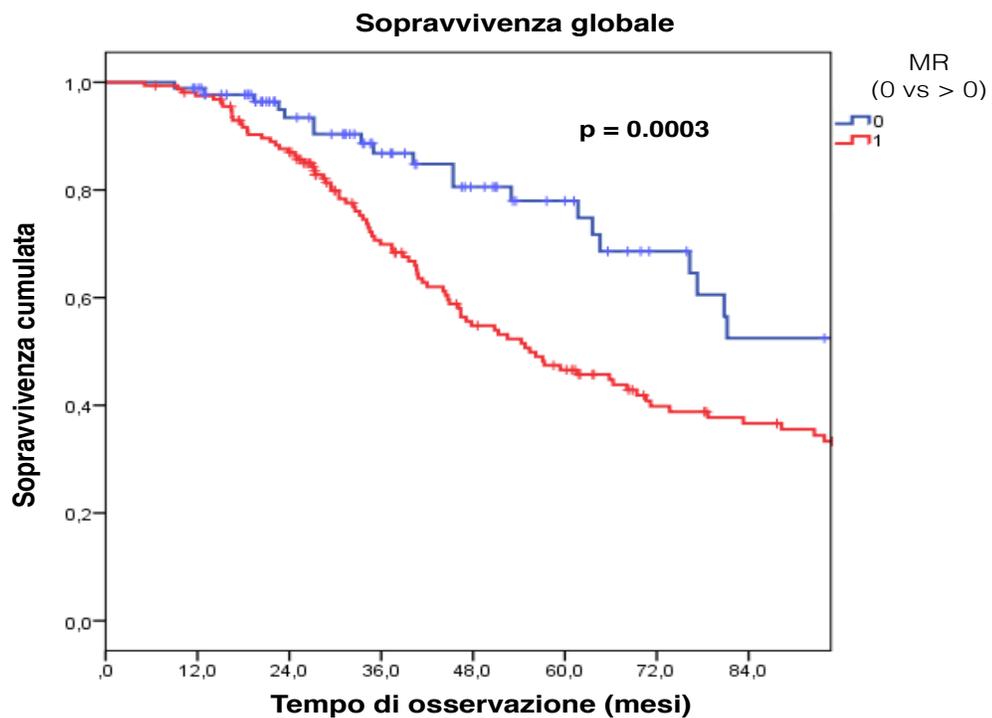
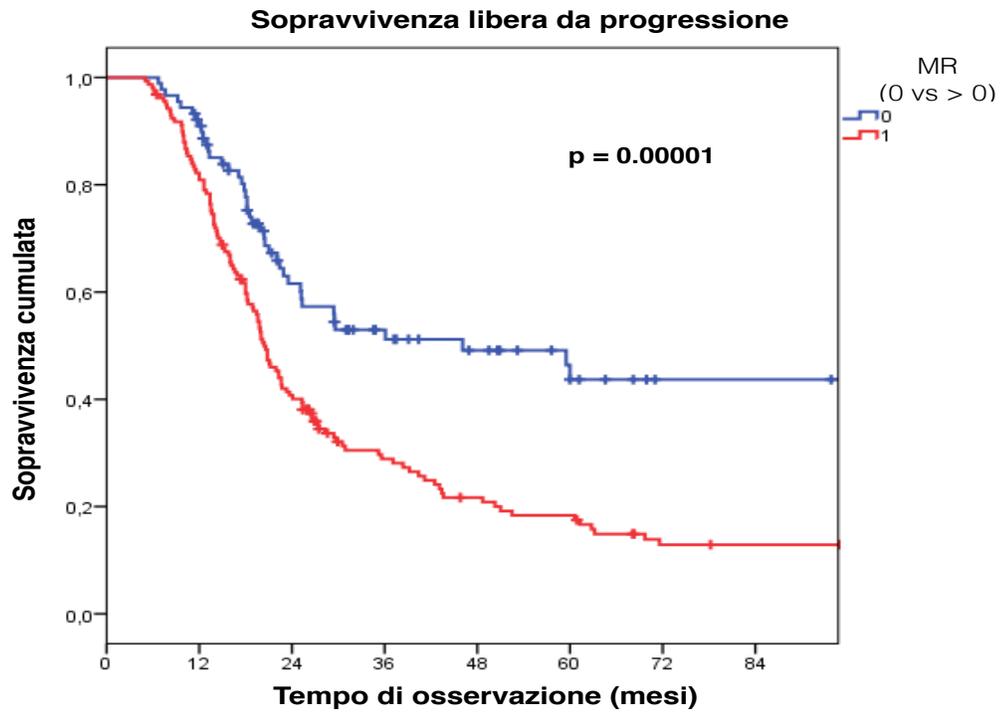


Figura 4: sopravvivenza libera da progressione in funzione della presenza di ascite

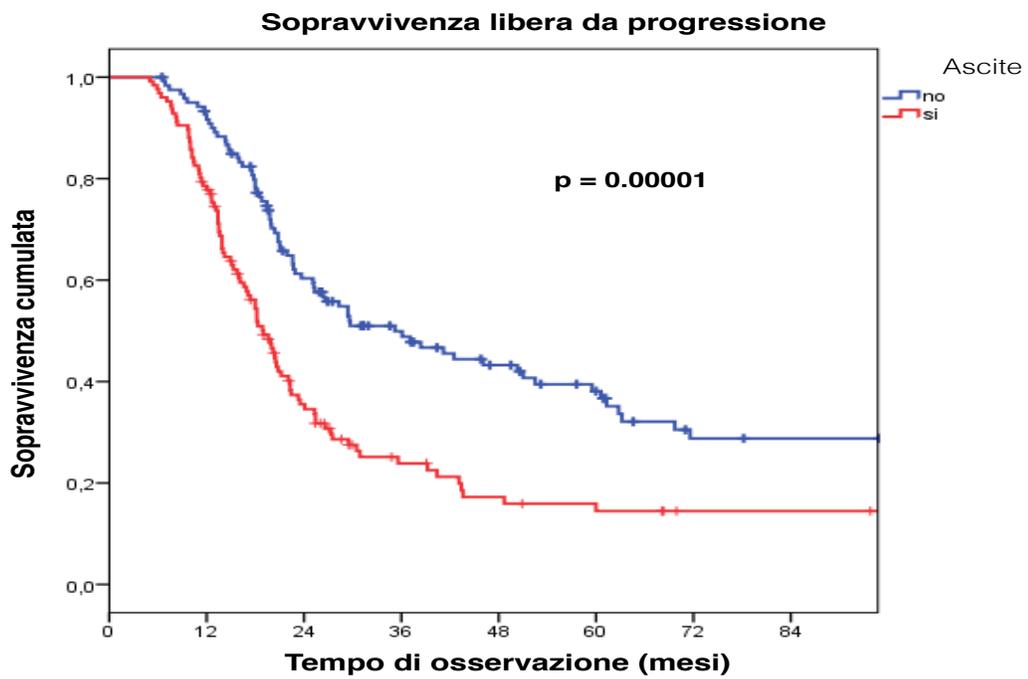


Figura 5: sopravvivenza globale in funzione dello stadio di malattia

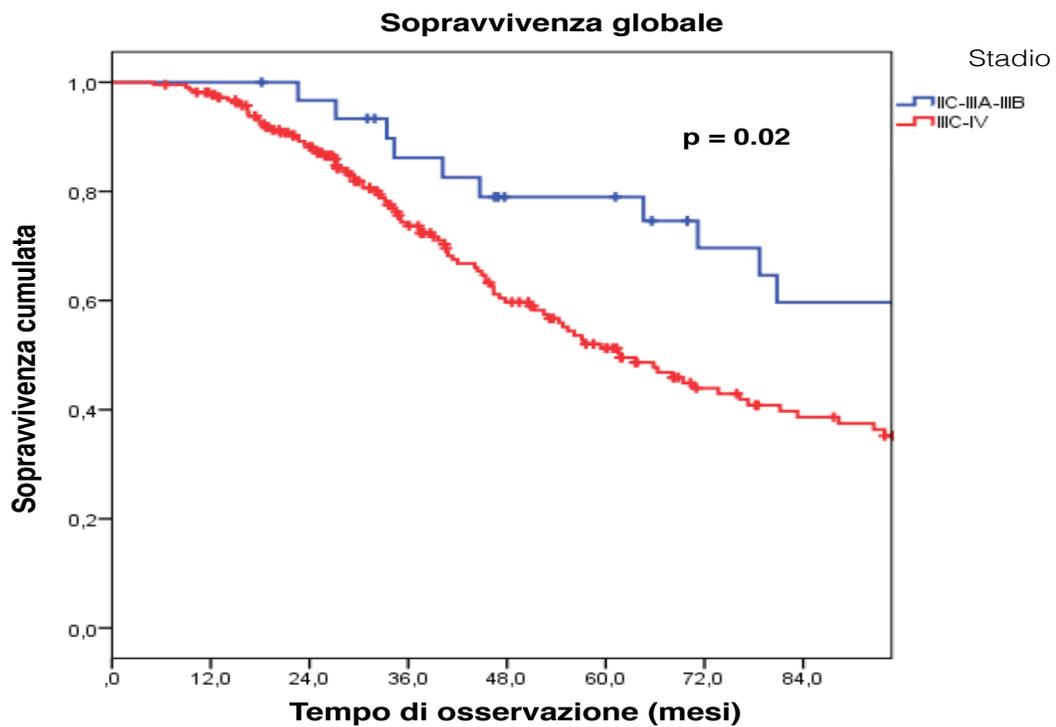


Figura 6a e 6b: sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in funzione del CA 125 (cut-off 10.8 U/ml)

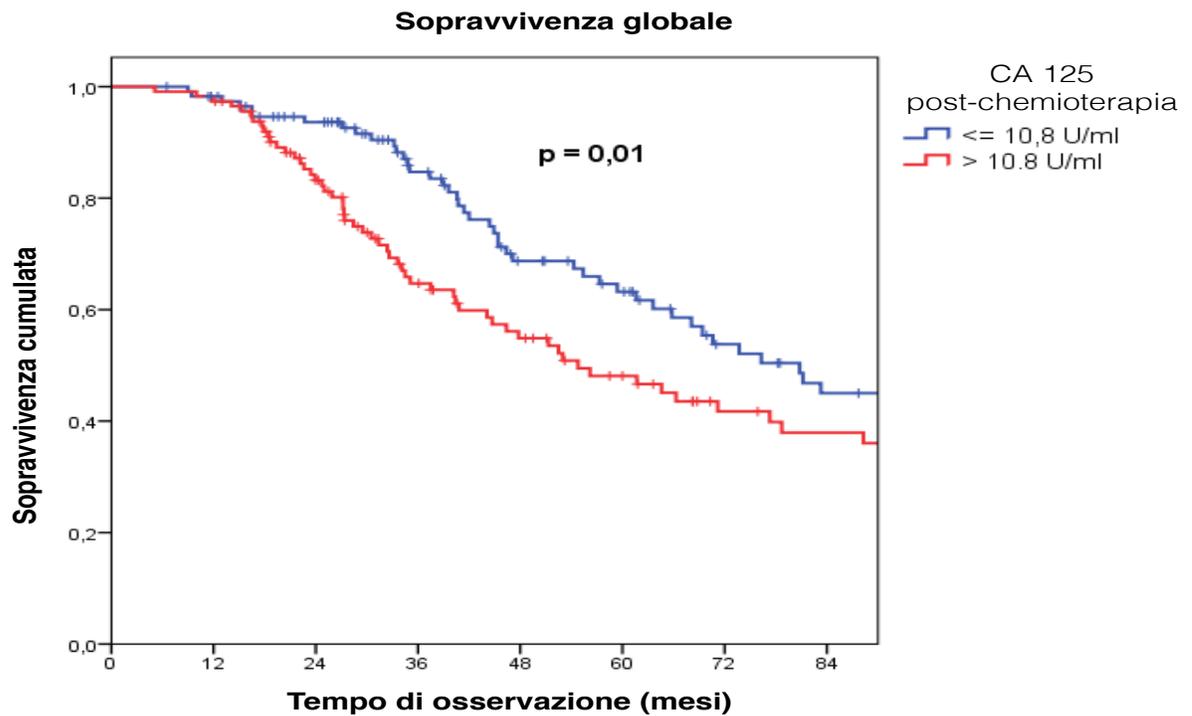
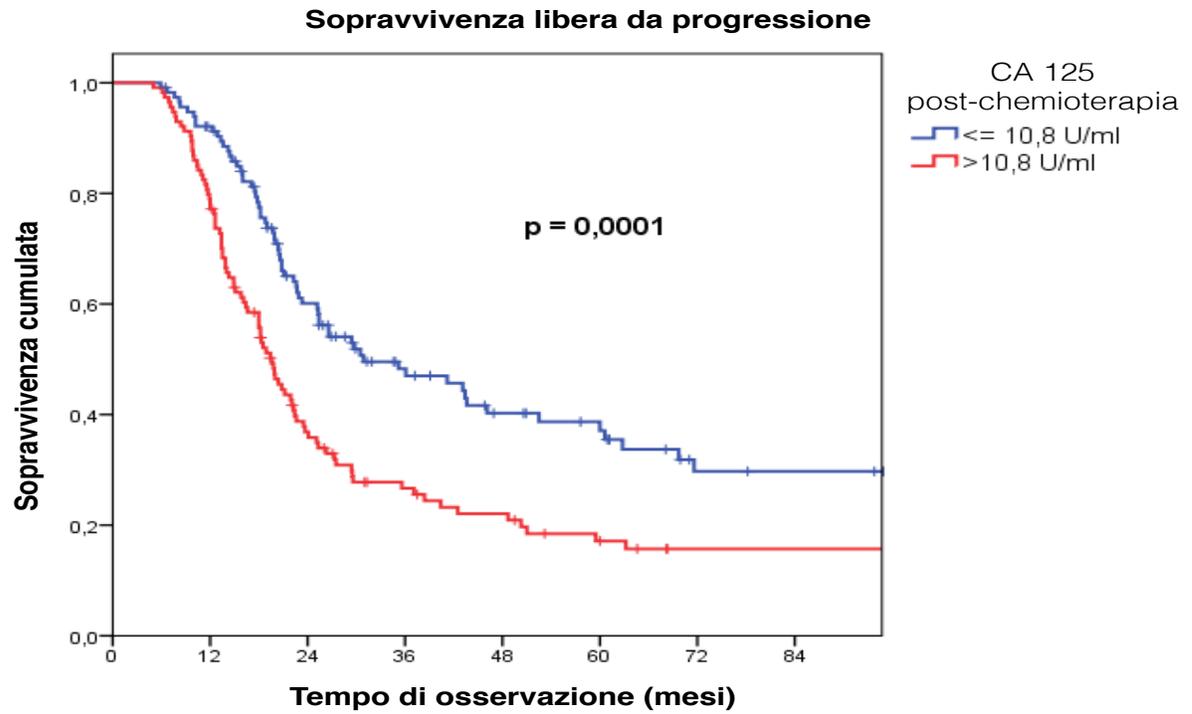


Figura 7: sopravvivenza libera da progressione in funzione del CA 125 (cut-off 7.1 U/ml)

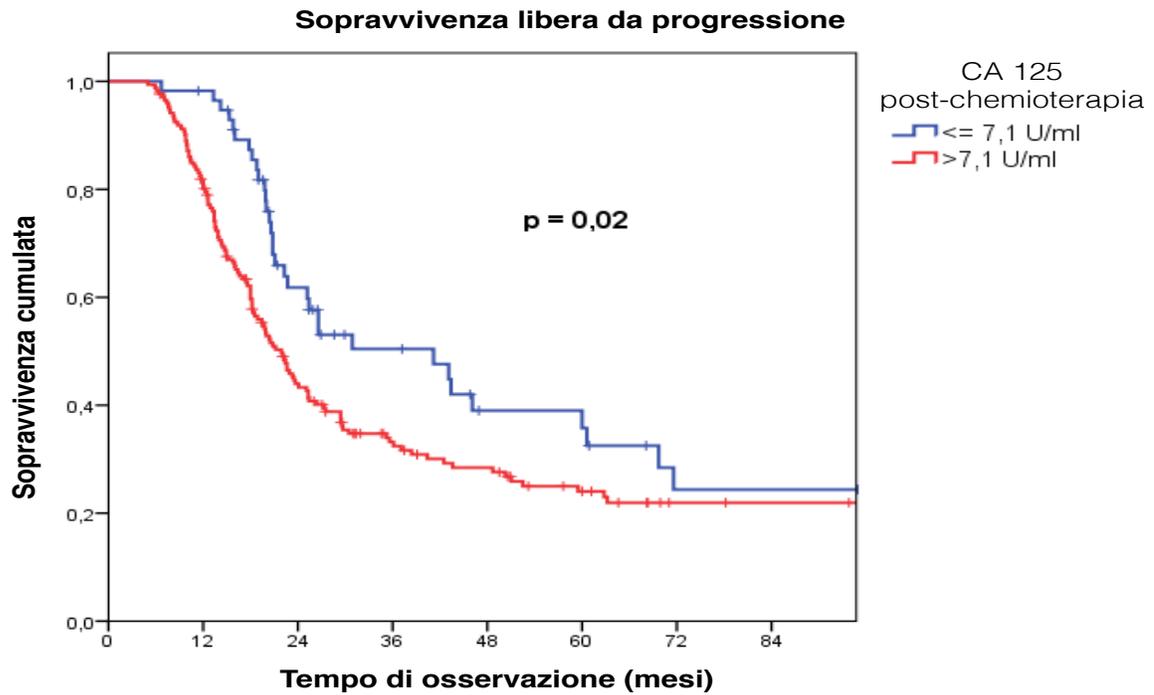
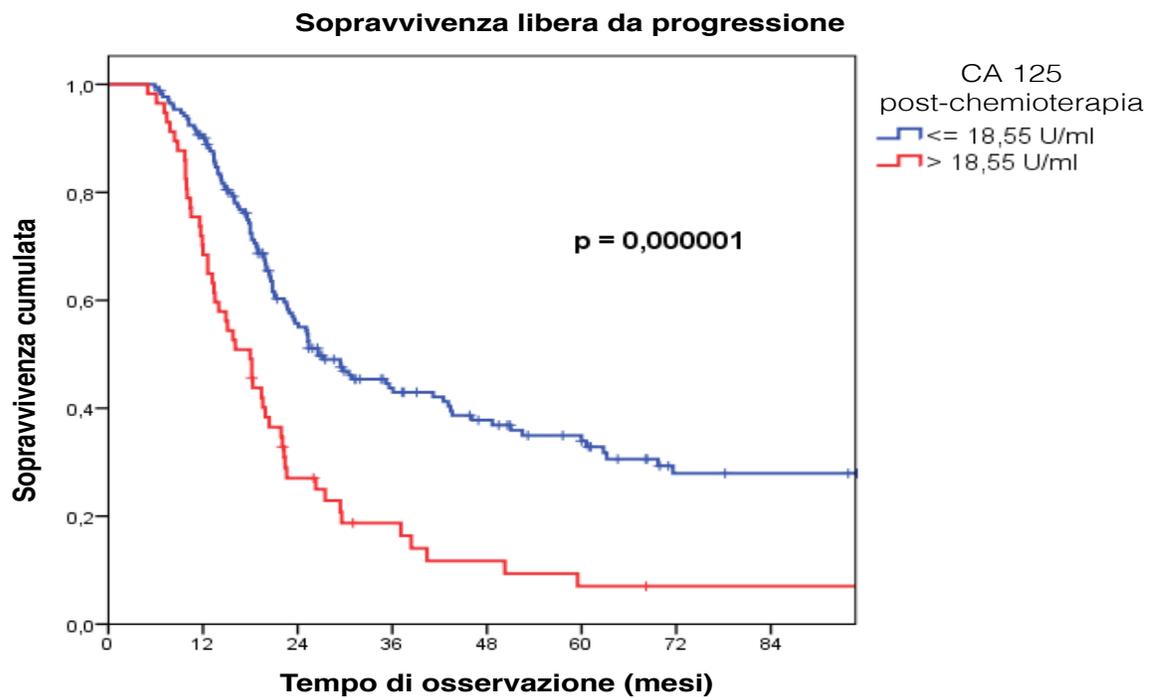
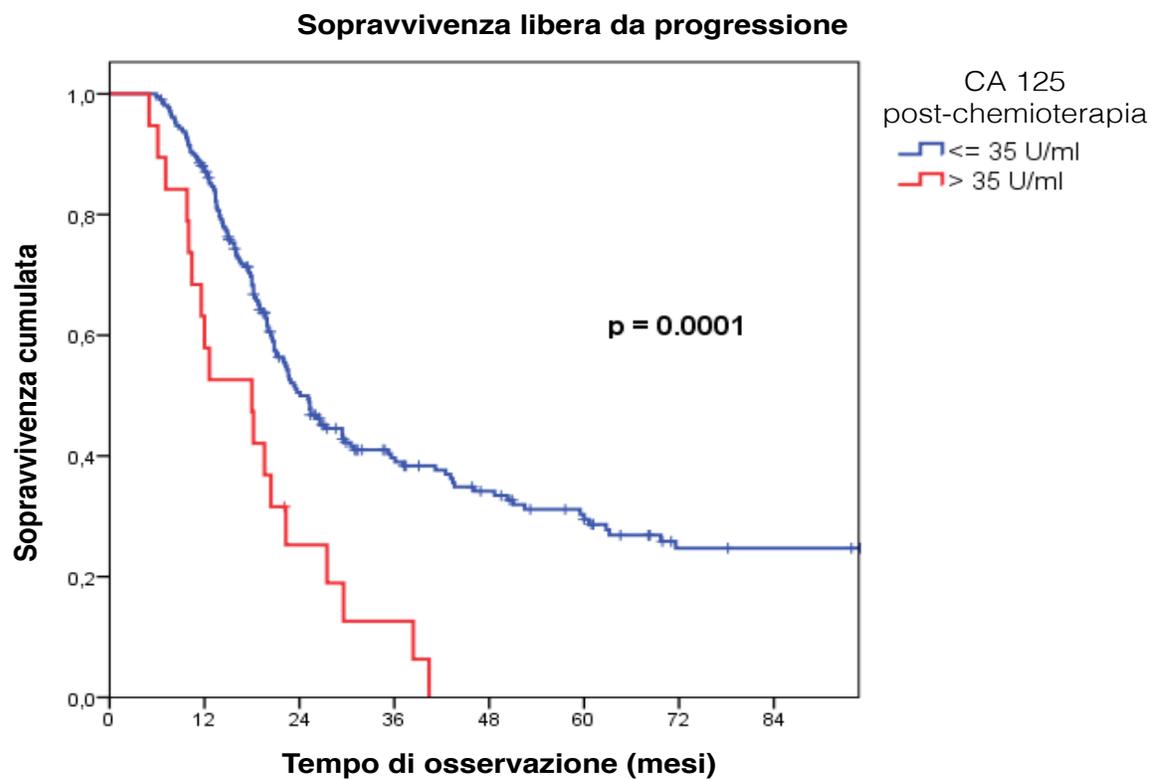


Figura 8: sopravvivenza libera da progressione in funzione del CA 125 (cut-off 18.5 U/ml)



**Figura 9:** sopravvivenza libera da progressione in funzione del CA 125 (cut-off 35 U/ml)



## 6. DISCUSSIONE

La chirurgia citoriduttiva primaria, seguita da chemioterapia a base di platino-taxolo, rappresenta l'approccio terapeutico standard per le pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato. Questo permette di ottenere una risposta clinica completa nel 50% dei casi, una risposta patologica completa nel 25-30% dei casi e, una sopravvivenza mediana libera da progressione e una sopravvivenza mediana globale, rispettivamente, di 15.5-22 mesi e di 31-44 mesi<sup>115, 116</sup>. Circa il 75% delle pazienti in risposta clinica completa, e il 50% di quelle in risposta patologica completa, vanno incontro a ripresa di malattia dopo un intervallo di tempo mediano di 18-24 mesi<sup>117</sup>.

Tra le variabili prognostiche, la persistenza di MR macroscopica dopo la citoriduzione primaria è quella che incide maggiormente sulla sopravvivenza delle pazienti. Asportare tutta la massa tumorale macroscopicamente evidente migliora la sopravvivenza poiché potenzia l'efficacia della chemioterapia e riduce il rischio di sviluppare chemioresistenza. Lesioni microscopiche, grazie al loro elevato tasso di crescita, sono infatti più sensibili alla chemioterapia rispetto alle masse tumorali macroscopiche, che hanno lenta crescita e una maggior quota di cellule chemio-resistenti.

Molti studi hanno dimostrato che la chirurgia citoriduttiva primaria è un fattore prognostico di fondamentale importanza. Già nel 1979, Griffiths e coll., analizzando 102 pazienti con carcinoma ovarico avanzato, avevano evidenziato che una MR inferiore a 1.6 cm, dopo citoriduzione primaria, determinava un miglioramento in termini di sopravvivenza globale<sup>118</sup>. Studi successivi di Hoskins e coll. hanno sottolineato l'importanza dell'asportazione completa della malattia: una MR assente, una MR compresa tra 0.1 e 2

cm e una MR > 2cm determinavano una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 60%, del 35% e del 20% ( $p < 0.01$ )<sup>119</sup>. La metanalisi di Bristow del 2002 ha confermato la correlazione tra citoriduzione e sopravvivenza, sottolineando l'importanza di sottoporre le pazienti a citoriduzione primaria in centri altamente specializzati. Le pazienti operate in centri in cui la citoriduzione ottimale veniva raggiunta in più del 75% dei casi, infatti, mostravano un incremento della sopravvivenza mediana del 50%, rispetto a quelle operate in centri in cui era raggiunta in meno del 25% dei casi ( $p < 0.001$ )<sup>62</sup>.

Alla luce dei risultati del loro studio, nel 2006, Chi e coll. indicarono come obiettivo della citoriduzione primaria il raggiungimento di una MR = 0. Avevano rilevato, infatti, che le pazienti in cui era stata asportata chirurgicamente tutta la malattia macroscopica, avevano una sopravvivenza mediana di 106 mesi, che scendeva a 66 mesi con MR  $\leq 0.5$ cm, a 48 mesi con MR tra 0.6 e 1 cm, a 33 mesi tra 1-2 cm e a 34 mesi con MR > 2cm ( $p < 0.01$ )<sup>120</sup>.

Du Bois e coll, analizzando retrospettivamente 3126 donne con carcinoma ovarico in stadio avanzato (Iib-IV FIGO), hanno confermato che le pazienti con MR microscopica avevano una sopravvivenza globale superiore a quelle con MR macroscopica < 1 cm o > 1cm, rispettivamente di 99.1 mesi, 36.2 mesi e 29.6 mesi ( $p < 0.0001$ )<sup>121</sup>.

Anche i nostri dati confermano che la MR è un fattore prognostico indipendente di rischio di recidiva e di morte nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato. Pazienti con MR = 0 hanno una sopravvivenza libera da progressione, e globale, a 5 anni rispettivamente del 43.7% e del 78%; per le pazienti con MR > 1cm i valori scendono al 14.4% e 47.2%. Questa variabile mantiene una significatività statistica all'analisi multivariata.

I risultati di questi studi rendono evidente quanto sia di essenziale importanza uno sforzo chirurgico che miri ad asportare tutta la massa tumorale, ottenendo una MR = 0.

Il *Gynaecological Oncology Group* (GOG), attualmente, definisce come citoriduzione ottimale il raggiungimento di una  $MR \leq 1\text{cm}$ , ma indica come risultato chirurgico ideale quello della citoriduzione completa con MR assente o microscopica.

La necessità di asportare tutta la malattia macroscopicamente visibile, sia in pelvi, sia nel retroperitoneo, sia nell'alto addome, pone la necessità di un team chirurgico con expertise specifico, che prevede la collaborazione continuativa del ginecologo oncologo e del chirurgo generale dedicato. L'aspetto centrale del trattamento della maggioranza delle patologie neoplastiche ginecologiche, e del carcinoma ovarico in particolare, è rappresentato dalla corretta esecuzione ed estensione della chirurgia ginecologica-oncologica complessa. Per raggiungere risultati adeguati è necessaria una lunga curva di apprendimento, da cui la necessità della centralizzazione dei casi chirurgici complessi. Il ginecologo oncologo conosce in modo specifico la storia naturale della malattia e si avvale dell'esperienza e della competenza del chirurgo generale per situazioni tecnicamente complesse, così da proporre, discutere e realizzare insieme un modello di trattamento ottimale. Il centro che prende in cura queste pazienti deve disporre, in elezione, di consulenti per la chirurgia urologica e, in emergenza, di consulenti per la chirurgia vascolare. È necessario dedicare particolare cura al trattamento peri-operatorio che prevede una profilassi antibiotica, una profilassi antitrombotica e la ripresa precoce dell'alimentazione, mentre deve essere personalizzato l'impiego di eventuali drenaggi peritoneali e del sondino naso-gastrico.

Molti studi mettono in evidenza che, oltre alla MR, sono fattori prognostici sfavorevoli significativi anche lo stadio IV FIGO, l'alto grado istologico del tumore, la presenza di ascite e uno scarso PS<sup>94, 116</sup>. I nostri dati confermano che il PS e la presenza di ascite correlano significativamente con la sopravvivenza libera da progressione ( $p = 0.04$  ;  $p = 0.00001$ ), invece lo stadio secondo FIGO e il PS con la sopravvivenza globale ( $p = 0.02$  ;  $p = 0.00002$ ).

Mentre è comunemente accettato che la variazione dei livelli sierici di CA 125 durante la chemioterapia è un importante predittore di risposta clinica, è ancora dibattuto il valore prognostico che i valori di CA 125 hanno dopo la fine della chemioterapia.

Negli ultimi decenni molti autori hanno, infatti, analizzato la rilevanza clinica dei livelli sierici del CA 125 al nadir o al termine della prima linea di chemioterapia a base di platino e platino-taxolo<sup>96-100, 122, 123</sup>. Crawford e coll. prendendo in esame 79 donne in risposta completa, con livelli sierici di CA 125 < 30 U/ml al termine della chemioterapia, hanno evidenziato che il tempo mediano alla progressione biochimica era di 2436 giorni per le pazienti con CA 125 al nadir  $\leq 10$  U/ml, 182 giorni per quelle con un nadir compreso tra 11 e 20 U/ml, e 90 giorni per le pazienti con un nadir compreso tra 21 e 30 U/ml ( $p < 0.001$ ). La sopravvivenza mediana corrispondente era rispettivamente di 2968 giorni, 537 giorni e 537 giorni. L'analisi multivariata ha mostrato che il CA 125 al nadir era la variabile prognostica indipendente più importante per l'intervallo libero da progressione biochimica ( $p < 0.001$ ) e la sopravvivenza globale ( $p < 0.001$ )<sup>97</sup>.

Uno studio retrospettivo multicentrico francese, condotto su 631 pazienti, mostrava

che la sopravvivenza mediana libera da progressione e la sopravvivenza mediana globale erano rispettivamente di 26.4 e 49.1 mesi per le donne con livelli di CA 125 al nadir  $\leq 20$  U/ml, 11.9 e 18.7 mesi per le pazienti con livelli di antigene maggiori ( $p < 0.0001$  per entrambi)<sup>98</sup>. I valori di CA 125 al nadir erano un fattore predittivo indipendente sia per la sopravvivenza libera da progressione ( $p = 0.0002$ ) sia per la sopravvivenza globale ( $p = 0.0001$ ). Altri autori hanno riportato che valori di CA 125 al nadir  $\leq 10$  U/ml erano una variabile prognostica indipendente favorevole per la sopravvivenza libera da progressione<sup>99, 122</sup> e per la sopravvivenza globale<sup>99</sup> nelle pazienti con risposta completa dopo la chemioterapia. Juretzka e coll. hanno analizzato 241 pazienti in risposta completa, sottoposte a second-look e a chemioterapia intraperitoneale di consolidamento. La sopravvivenza libera da progressione mediana era di 2.8 anni, per le donne con livelli sierici di CA 125  $\leq 12$  U/ml al termine della chemioterapia primaria, e di 1.7 anni per quelle con livelli di marcatore più alti; la sopravvivenza globale corrispondente era rispettivamente 5.8 e 3.7 anni. I valori di CA 125 alla fine della terapia primaria erano, quindi, un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale<sup>99</sup>. Markman e coll.<sup>100</sup> hanno analizzato 384 pazienti con valori di CA 125  $\leq 35$  U/ml alla fine della chemioterapia, che erano state incluse in due studi clinici sulla terapia di mantenimento<sup>124, 125</sup>. La sopravvivenza mediana libera da progressione era di 24 mesi, 17 mesi e 7 mesi per le donne che avevano livelli di CA 125 prima della terapia di mantenimento, rispettivamente,  $\leq 10$  U/ml, tra 11 e 20 U/ml, e tra 21 e 35 U/ml. I valori di Ca 125 prima dell'inizio delle terapie di mantenimento erano predittivi per il rischio di una seguente ripresa di malattia sia se veniva considerato

come variabile categorica ( $p < 0.001$ ) sia come variabile continua ( $p < 0.0001$ ).

Nel presente studio i valori di CA 125, dopo il sesto ciclo di chemioterapia, erano significativamente correlati con la sopravvivenza libera da progressione e con la sopravvivenza globale. Il 25°, 50° e 75° percentile dei livelli di CA125 post-chemioterapia erano, rispettivamente, 7.1 U/ml, 10.8 U/ml, e 18.5 U/ml.

All'analisi multivariata, la presenza di malattia residua e di ascite e i valori di CA 125 post-chemioterapia, utilizzando tutti i cut-off, erano fattori prognostici indipendenti peggiorativi per la sopravvivenza libera da progressione.

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, i livelli di CA 125 post-chemioterapia  $> 10.8$  U/ml, la presenza di MR macroscopica e un PS  $> 0$  risultavano essere fattori prognostici sfavorevoli.

In conclusione, la chirurgia citoriduttiva primaria, con l'intento di rimuovere tutto il tumore macroscopicamente visibile, o almeno di dimensioni superiori al centimetro, è il gold standard del trattamento del carcinoma ovarico avanzato. Le pazienti con MR macroscopica assente hanno una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale significativamente migliori rispetto a quelle con MR persistente, anche se di dimensioni inferiori al centimetro. Un team chirurgico dedicato, che prevede la sistematica collaborazione del ginecologo oncologo e del chirurgo addominale dedicato, può offrire alle pazienti le migliori chance terapeutiche. Negli ultimi anni è stata posta l'attenzione sulla necessità di un *debulking* ottimale anche dell'alto addome e che comporta la necessità di

peritonectomie diaframmatiche, resezioni del piccolo omento e, talvolta, resezioni epatiche e splenectomia.

È interessante osservare che anche il valore del CA 125 al termine della chemioterapia è una variabile prognostica indipendente per la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. Generalmente si ritiene che nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, il raggiungimento di valori di CA 125 inferiori a 35 U/ml dopo il sesto ciclo di chemioterapia sia un predittore biochimico di buona prognosi. I nostri risultati dimostrano che soltanto il raggiungimento di valori più bassi dell'antigene al termine del trattamento è associato a un outcome clinico significativamente migliore. In particolare le pazienti con valori di CA 125 al termine del trattamento maggiori di 10.8 U/ml (corrispondente al 50° percentile dei livelli dell'antigene post-chemioterapia) avevano un rischio di progressione 1.805 volte maggiore e un rischio di morte 1.570 volte maggiore rispetto a quelle con valori di antigene più bassi. Il valore post trattamento di questo antigene, pertanto, può essere un elemento prognostico importante da tener presente per il successivo follow-up per le pazienti in risposta completa.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012; **23 Suppl 7**: vii20-6.
2. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods in molecular biology*. 2009; **472**: 413-37.
3. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The lancet oncology*. 2008; **9**(12): 1191-7.
4. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971; **2**(7716): 163.
5. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of pathology*. 2001; **195**(4): 451-6.
6. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecologic oncology*. 2003; **90**(2): 491.
7. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*. 2007; **31**(2): 161-9.
8. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*. 2010; **34**(3): 433-43.
9. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005; **11**(17): 6116-26.
10. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011; **42**(7): 918-31.
11. Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2009; **33**(6): 844-53.
12. Martin DC. Cancer and endometriosis: do we need to be concerned? *Seminars in reproductive endocrinology*. 1997; **15**(3): 319-24.

13. Bulun SE. Endometriosis. *The New England journal of medicine*. 2009; **360**(3): 268-79.
14. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. *The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1996; **5**(11): 933-5.
15. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008; **132**(11): 1753-60.
16. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Lewis JL, Jr., Strom BL, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *American journal of epidemiology*. 1994; **139**(7): 654-61.
17. Wu ML, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr., Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *American journal of epidemiology*. 1988; **128**(6): 1216-27.
18. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, et al. Progesterin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; **94**(1): 50-60.
19. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene*. 2003; **22**(44): 6883-90.
20. Gadducci A, Cosio S, Gargini A, Genazzani AR. Sex-steroid hormones, gonadotropin and ovarian carcinogenesis: a review of epidemiological and experimental data. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2004; **19**(4): 216-28.
21. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009; **302**(3): 298-305.
22. Hildebrand JS, Gapstur SM, Feigelson HS, Teras LR, Thun MJ, Patel AV. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2010; **127**(12): 2928-35.
23. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013; **29**(1): 30-5.

24. Kolahdooz F, van der Pols JC, Bain CJ, Marks GC, Hughes MC, Whiteman DC, et al. Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; **91**(6): 1752-63.
25. Lueth NA, Anderson KE, Harnack LJ, Fulkerson JA, Robien K. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer causes & control : CCC*. 2008; **19**(10): 1365-72.
26. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, Jr., Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *American journal of epidemiology*. 1988; **128**(6): 1228-40.
27. Tinelli A, Malvasi A, Leo G, Vergara D, Pisano M, Ciccarese M, et al. Hereditary ovarian cancers: from BRCA mutations to clinical management. A modern appraisal. *Cancer metastasis reviews*. 2010; **29**(2): 339-50.
28. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2000; **19**(1): 7-15.
29. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2000; **88**(11): 2584-9.
30. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*. 2004; **164**(5): 1511-8.
31. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer research*. 2004; **64**(21): 7678-81.
32. Jones S, Wang TL, Shih Ie M, Mao TL, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*. 2010; **330**(6001): 228-31.
33. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology*. 2010; **221**(1): 49-56.
34. Senturk E, Cohen S, Dottino PR, Martignetti JA. A critical re-appraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2010; **119**(2): 376-83.
35. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012; **55**(1): 36-42.
36. Byrne AT, Ross L, Holash J, Nakanishi M, Hu L, Hofmann JI, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes

dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003; **9**(15): 5721-8.

37. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology*. 2012; **17**(7): 1060-7.

38. Kolomainen DF, Daponte A, Barton DP, Pennert K, Ind TE, Bridges JE, et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). *Gynecologic oncology*. 2012; **125**(1): 31-6.

39. Bast RC, Jr., Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R, et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2007; **174**: 91-100.

40. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; **305**(22): 2295-303.

41. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, 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). *The lancet oncology*. 2009; **10**(4): 327-40.

42. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008; **14**(4): 1065-72.

43. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000; **16**(5): 500-5.

44. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; **23**(34): 8794-801.

45. Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, Fujii S, Al Sharif SS, Tirumani SH, et al. Ovarian carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2012; **32**(6): 1775-800; discussion 800-3.

46. Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *The Journal of clinical investigation*. 1981; **68**(5): 1331-7.
47. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human reproduction*. 1989; **4**(1): 1-12.
48. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecologic oncology*. 1992; **44**(2): 147-54.
49. Bast RC, Jr., Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *The International journal of biological markers*. 1998; **13**(4): 179-87.
50. van den Akker PA, Aalders AL, Sniijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebergh JH, et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic oncology*. 2010; **116**(3): 384-8.
51. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research*. 2005; **65**(6): 2162-9.
52. Langmar Z, Nemeth M, Vlesko G, Kiraly M, Hornyak L, Bosze P. HE4--a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma. *European journal of gynaecological oncology*. 2011; **32**(6): 605-10.
53. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012; **206**(4): 351 e1-8.
54. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010; **203**(3): 228 e1-6.
55. Oncology FCoG. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009; **105**(1): 3-4.
56. Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, A'Hern RP, King DM, Fisher C, et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; **20**(4): 982-6.
57. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008; (4): CD005344.

58. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *British journal of cancer*. 2006; **95**(6): 699-704.
59. Fawzi HW, Robertshaw JK, Bolger BS, Monaghan JM. Role of appendicectomy in the surgical management of ovarian cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 1997; **18**(1): 34-5.
60. Aebi S, Castiglione M, Group EGW. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008; **19 Suppl 2**: ii14-6.
61. Vitobello D, Siesto G, Bulletti C, Accardi A, Levi Setti PE. Gynecological fertility-sparing surgery. *Placenta*. 2011; **32 Suppl 3**: S224-31.
62. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; **20**(5): 1248-59.
63. Fanfani F, Fagotti A, Gallotta V, Ercoli A, Pacelli F, Costantini B, et al. Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecologic oncology*. 2010; **116**(3): 497-501.
64. Angioli R, Plotti F, Palaia I, Calcagno M, Montera R, Cafa EV, et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2008; **20**(1): 34-9.
65. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; **97**(8): 560-6.
66. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012; **126**(3): 381-6.
67. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010; **363**(10): 943-53.
68. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; **8**: CD005343.
69. Gadducci A, Tana R, Landoni F, Ferrari F, Peiretti M, Perrone F, et al. Analysis of failures and clinical outcome of advanced epithelial ovarian cancer in patients with microscopic residual disease at second-look reassessment following primary

cytoreductive surgery and first-line platinum-based chemotherapy. *European journal of gynaecological oncology*. 2013; **34**(3): 213-7.

70. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; **95**(2): 125-32.

71. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; **95**(2): 113-25.

72. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; **3**: CD004706.

73. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2006; **102**(3): 432-9.

74. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. 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 of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2010; **116**(3): 301-6.

75. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1996; **334**(1): 1-6.

76. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; **92**(9): 699-708.

77. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; **18**(17): 3084-92.

78. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005; **16 Suppl 8**: viii7-viii12.

79. Bookman MA. The addition of new drugs to standard therapy in the first-line treatment of ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; **21 Suppl 7**: vii211-17.
80. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; **96**(22): 1682-91.
81. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; **29**(27): 3628-35.
82. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011; **365**(26): 2473-83.
83. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011; **365**(26): 2484-96.
84. Monk BJ, Dalton H, Farley JH, Chase DM, Benjamin I. Antiangiogenic agents as a maintenance strategy for advanced epithelial ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013; **86**(2): 161-75.
85. Reinbolt RE, Hays JL. The Role of PARP Inhibitors in the Treatment of Gynecologic Malignancies. *Frontiers in oncology*. 2013; **3**: 237.
86. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, 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**(9698): 1331-8.
87. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2006; **354**(1): 34-43.
88. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011; **21**(2): 419-23.
89. Gadducci A, Sartori E, Zola P, Landoni F, Maggino T, Palai N, et al. Serum CA125 assay in the early diagnosis of recurrent epithelial ovarian cancer. *Oncology reports*. 1996; **3**(2): 301-3.

90. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010; **376**(9747): 1155-63.
91. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Bruni GS, Facchini G, Pisano C. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; **22 Suppl 8**: viii40-viii4.
92. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2009; **71**(1): 164-74.
93. Risum S, Hogdall C, Markova E, Berthelsen AK, Loft A, Jensen F, et al. Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009; **19**(4): 600-4.
94. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006; **95 Suppl 1**: S161-92.
95. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR. The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2004; **93**(1): 131-6.
96. Prat A, Parera M, Peralta S, Perez-Benavente MA, Garcia A, Gil-Moreno A, et al. Nadir CA-125 concentration in the normal range as an independent prognostic factor for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008; **19**(2): 327-31.
97. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005; **16**(1): 47-50.
98. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; **17**(8): 1234-8.
99. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, et al. CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecologic oncology*. 2007; **104**(1): 176-80.

100. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; **24**(9): 1454-8.
101. Bandiera E, Franceschini R, Specchia C, Bignotti E, Trevisiol C, Gion M, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor serum determination in women with ovarian cancer. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012; **2012**: 245756.
102. Siddiqui GK, Maclean AB, Elmasry K, Wong te Fong A, Morris RW, Rashid M, et al. Immunohistochemical expression of VEGF predicts response to platinum based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Angiogenesis*. 2011; **14**(2): 155-61.
103. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; **26**(34): 5530-6.
104. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011; **21**(4): 750-5.
105. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011; **21**(4): 771-5.
106. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, 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. *Lancet*. 2003; **361**(9375): 2099-106.
107. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; **24**(29): 4699-707.
108. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Avall-Lundqvist E, GebSKI V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; **28**(20): 3323-9.
109. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, Scollo P, Odicino F, Selvaggi L, et al. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-

sensitive recurrent ovarian cancer. Results from the SOCRATES Retrospective Study. *Oncology*. 2006; **71**(5-6): 320-6.

110. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; **32**(13): 1302-8.

111. Pepa CD, Banerjee S. Bevacizumab in combination with chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer. *OncoTargets and therapy*. 2014; **7**: 1025-32.

112. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2000; **79**(3): 344-9.

113. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*. 2006; **13**(12): 1702-10.

114. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011; **21**(2): 289-95.

115. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; **95**(17): 1320-9.

116. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012; **19**(13): 4059-67.

117. Gadducci A, Cosio S, Conte PF, Genazzani AR. Consolidation and maintenance treatments for patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after first-line chemotherapy: a review of the literature. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005; **55**(2): 153-66.

118. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF, Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer treatment reports*. 1979; **63**(2): 235-40.

119. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian

carcinoma. American journal of obstetrics and gynecology. 1994; **170**(4): 974-9; discussion 9-80.

120. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecologic oncology. 2006; **103**(2): 559-64.

121. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009; **115**(6): 1234-44.

122. Kang S, Seo SS, Park SY, Nadir CA-125 level is an independent prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. Journal of surgical oncology. 2009; **100**(3): 244-7.

123. van Altena AM, Kolwijck E, Spanjer MJ, Hendriks JC, Massuger LF, de Hullu JA. CA125 nadir concentration is an independent predictor of tumor recurrence in patients with ovarian cancer: a population-based study. Gynecologic oncology. 2010; **119**(2): 265-9.

124. Alberts DS, Jiang C, Liu PY, Wilczynski S, Markman M, Rothenberg ML. Long-term follow-up of a phase II trial of oral altretamine for consolidation of clinical complete remission in women with stage III epithelial ovarian cancer in the Southwest Oncology Group. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2004; **14**(2): 224-8.

125. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003; **21**(13): 2460-5.