



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



Rete di oncologia ginecologica  
della Regione Emilia-Romagna  
(ROGER)

**luglio 2011**

## **Il documento è stato predisposto da**

---

<b>Maurizio Leoni</b>	Azienda USL di Ravenna e Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
<b>Martino Abrate</b>	Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
<b>Pierandrea De Iaco</b>	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
<b>Donatella Santini</b>	Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
<b>Tiziana Giovannini</b>	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
<b>Rossana De Palma</b>	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

## **Gruppo di lavoro**

---

<b>Maurizio Leoni</b>	coordinatore, oncologo Azienda USL di Ravenna e Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
<b>Martino Abrate</b>	chirurgo oncologo - Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
<b>Andrea Amadori</b>	chirurgo oncologo - Azienda USL di Forlì
<b>Giuseppe Comerci</b>	chirurgo oncologo - Azienda USL di Ravenna
<b>Pierandrea De Iaco</b>	chirurgo oncologo - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
<b>Maria Carolina Gelli</b>	anatomo-patologo - Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
<b>Anna Maria La Neve</b>	anatomo-patologo - Azienda USL di Rimini
<b>Mariangela Pati</b>	ecografista - Azienda ospedaliero-universitaria di Modena
<b>Federica Rosati</b>	ecografista - Azienda USL di Rimini
<b>Donatella Santini</b>	anatomo-patologo - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
<b>Luca Savelli</b>	ecografista - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna
<b>Monica Silvotti</b>	radiologo - Azienda ospedaliera di Reggio Emilia
<b>Chiara Ventura</b>	Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna
<b>Claudio Zamagni</b>	oncologo - Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna

### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna  
Bologna, luglio 2011

### **Copia del volume può essere scaricata dal sito Internet**

<http://asr.regione.emilia-romagna.it/>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

# Indice

<b>Presentazione</b>	<b>5</b>
<b>Introduzione</b>	<b>7</b>
Epidemiologia del carcinoma ovarico	7
Metodi	7
Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni	8
<b>Raccomandazioni</b>	<b>9</b>
<b>1. <i>Screening</i> del carcinoma ovarico nella popolazione generale</b>	<b>9</b>
<b>2. <i>Screening</i> del carcinoma ovarico nella popolazione a rischio</b>	<b>11</b>
Fattori di rischio	11
Prevenzione primaria nei gruppi ad alto rischio	11
Prevenzione secondaria nei gruppi ad alto rischio	12
<b>3. Diagnosi</b>	<b>15</b>
3.1. Assistenza primaria	15
Segni e sintomi	
Ruolo della ecografia transvaginale (ETV)	
Ruolo del CA 125	
3.2. Stadiazione	16
3.3. Diagnosi istopatologica dei carcinomi dell'ovaio	17
Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali	
<b>4. Il trattamento chirurgico</b>	<b>21</b>
4.1. Diagnosi e stadiazione chirurgica	21
4.2. Diagnosi intraoperatoria	22
4.3. Terapia chirurgica dello Stadio I	22
Chirurgia con conservazione della fertilità	
4.4. Chirurgia per le forme avanzate	23
Chirurgia dopo chemioterapia neoadiuvante	
Chirurgia di intervallo	
Chirurgia della recidiva	

<b>5. Chemioterapia</b>	<b>25</b>
5.1. Introduzione	25
5.2. Tempo della chemioterapia	25
5.3. Malattia in stadio precoce	25
5.4. Chemioterapia neoadiuvante	26
5.5. Malattia avanzata	26
Scelta degli agenti a base di platino	
Taxani	
Il ruolo delle antracicline	
5.6. Ripresa di malattia	28
Terapia sistemica nel carcinoma ovarico ricorrente	
5.7. Chemioterapia intraperitoneale	29
5.8. Somministrazione della chemioterapia	30
<b>6. Follow-up</b>	<b>31</b>
<b>7. Indicatori per il monitoraggio</b>	<b>33</b>
<b>8. Percorso diagnostico-terapeutico</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>37</b>
<b>Appendice 1. Diagnosi istopatologica</b>	<b>49</b>
Valutazione macroscopica	49
Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali	52
Stadiazione patologica	55
Esame intraoperatorio	55
Referto	56
<b>Appendice 2. Staging</b>	<b>57</b>

# PRESENTAZIONE

Il cancro dell'ovaio, pur essendo un tumore non frequente, rappresenta la prima causa di mortalità per tumori ginecologici nei paesi industrializzati. In Emilia-Romagna si stimano circa 350-400 nuovi casi/anno.

In generale la prognosi è severa con una probabilità di sopravvivenza complessiva a 5 anni del 40% circa. Negli anni più recenti si è dimostrato che la sopravvivenza media delle donne con carcinoma ovarico è significativamente correlata alla dimensione del residuo neoplastico post-chirurgico, essendo i casi in cui si ottiene un'assenza di residuo neoplastico quelli che presentano la migliore sopravvivenza. Numerosi studi suggeriscono, inoltre, che le pazienti affette da carcinoma ovarico trattate da ginecologi con specifiche competenze in oncologia ginecologica, presso centri di riferimento, beneficiano dei migliori risultati. D'altra parte, una revisione della casistica chirurgica del carcinoma ovarico in Emilia-Romagna ha messo in evidenza come, ancora ad oggi, soltanto pochi centri trattino un volume di casi adeguato. È in questo scenario che un gruppo di professionisti operanti in Regione Emilia-Romagna, con l'ausilio dell'Assessorato Politiche per la Salute e dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, ha sentito la forte esigenza di affrontare le problematiche del percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma ovarico, al fine di definirne i requisiti che, con più elevata probabilità, correlano con i migliori risultati.

Il presente documento rappresenta la sintesi di tale sforzo. In esso sono presentate le prove scientifiche sull'efficacia degli interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio e i suggerimenti per una buona pratica clinica formulati dal gruppo di lavoro attraverso la valutazione di linee guida preesistenti. Pertanto, il presente documento rappresenta una linea guida non costruita *ex novo*, ma adattata a partire da linee guida pre-esistenti valutate qualitativamente mediante uno specifico e riconosciuto strumento di valutazione. L'obiettivo è quello di mettere a disposizione degli operatori sanitari aziendali un documento basato sulle migliori prove scientifiche al fine di fornire una guida per la pratica clinica e un riferimento per la rimodulazione degli assetti organizzativi per la gestione del carcinoma ovarico.

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



# INTRODUZIONE

## Epidemiologia del carcinoma ovarico

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

In Emilia-Romagna il carcinoma ovarico ha un tasso standardizzato di incidenza intorno a 17-18 casi su 100.000 donne per cui è prevedibile l'insorgenza di circa 350-400 nuovi casi per anno. Si tratta, perciò, di una neoplasia non particolarmente frequente ma a prognosi severa, dal momento che nel 70% dei casi la diagnosi avviene allo stadio III, in presenza di carcinosi peritoneale. La sopravvivenza media a 5 anni (circa il 40%, come già ricordato) varia in funzione dello stadio di presentazione, dal 75% nello stadio I al 17-20% nello stadio IV.

Nonostante la classificazione istologica del carcinoma ovarico sia complessa, circa il 90% di queste neoplasie è di origine epiteliale e la presente linea guida fa specifico riferimento ai tumori epiteliali dell'ovaio.

## Metodi

Il presente documento è stato elaborato secondo le seguenti fasi:

1. individuazione di un gruppo multidisciplinare (GLAM), costituito a livello regionale con il coinvolgimento delle principali figure coinvolte nella diagnosi e cura delle patologie neoplastiche ginecologiche;
2. identificazione, attraverso una ricerca sulle principali banche dati (Cochrane Library, PubMed, SIGN, National Guideline Clearinghouse, AUA, Ontario Cancer Care, NCCN, PNLG), delle linee guida più rilevanti relative alla patologia neoplastica ovarica;
3. valutazione delle principali linee guida rinvenute con la checklist "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation" (AGREE);
4. selezione della linea guida di riferimento SIGN N.75 "Epithelial ovarian cancer" (edizione 2003 e successiva revisione 2007) sulla base del punteggio ottenuto con la griglia di valutazione AGREE;
5. adozione e adattamento della linea guida di riferimento dopo attenta discussione;
6. adeguamento delle raccomandazioni formulate.

## Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

Le definizioni del tipo di evidenze e della forza delle raccomandazioni utilizzate nel documento sono le stesse adottate dal SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).

### Livelli di evidenza

- 1++** Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di bias
- 1+** Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio molto basso di bias
- 1-** Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con un rischio elevato di bias
- 2++** Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte  
Studi caso-controllo o di coorte di alta qualità con un rischio molto basso di confondimento, bias, o casualità e un'alta probabilità che la relazione sia causale
- 2+** Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con un rischio basso di confondimento, bias, o casualità e una moderata probabilità che la relazione sia causale
- 2-** Studi caso-controllo o di coorte con un rischio elevato di confondimento, bias, o casualità e un rischio significativo che la relazione non sia causale
- 3** Studi non-analitici, per esempio *case reports*, serie di casi
- 4** Opinioni di esperti

### Forza delle raccomandazioni

- A** Richiede almeno una metanalisi, revisioni sistematiche di sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate o sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate classificati come 1 ++ e 1 +
- B** Richiede evidenza ottenuta almeno da studi classificati come 2++
- C** Richiede evidenza ottenuta almeno da studi classificati come 2+
- D** Evidenza di livello 3 o 4
- BPC** Raccomandazione basata sulla Buona Pratica Clinica e sull'esperienza del gruppo di lavoro

# RACCOMANDAZIONI

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

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

### Raccomandazione

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



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

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

### **Fattori di rischio**

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

Dovrebbero essere seguiti i seguenti criteri di identificazione:

- due o più individui con neoplasia ovarica parenti di primo grado;
- un individuo con neoplasia ovarica a ogni età e uno con neoplasia mammaria con meno di 50 anni alla diagnosi, entrambi parenti di primo grado;
- un individuo con neoplasia ovarica a ogni età e due con neoplasia mammaria con meno di 60 anni alla diagnosi, tutti parenti di primo grado;
- individui portatori di mutazioni BRCA1/2;
- tre o più componenti familiari con neoplasia del colon, oppure due con neoplasia del colon e uno con neoplasia in una delle seguenti sedi, diagnosticate in due generazioni: stomaco, ovaio, endometrio, tratto urinario, piccolo intestino. Una di queste neoplasie deve essere diagnosticata sotto i 50 anni;
- un individuo sia con neoplasia ovarica che con neoplasia mammaria in parenti di primo o secondo grado.

### **Prevenzione primaria nei gruppi ad alto rischio**

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

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

L'annessiectomia profilattica riduce il rischio di carcinoma mammario tra le portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2 e una successiva TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva) non sembra negare questa riduzione. La legatura delle tube e l'isterectomia semplice riducono il rischio di carcinoma dell'epitelio celomatico peritoneale anche tra le portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2. Le mutazioni germinali dei geni BRCA conferiscono un aumento di rischio anche per il carcinoma tubarico. Le mutazioni germinali dei geni collegati alla sindrome HNPCC conferiscono un aumento di rischio anche per il carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio.

### Raccomandazione

- C** Le donne ad alto rischio dovrebbero avere accesso a una consulenza genetica e al test genetico qualora la probabilità a priori di riscontrare una mutazione germinale sia uguale o superiore al 10%.
- C** La presenza di fattori di rischio diversi dalla familiarità e dalle mutazioni germinali per le sindromi HBOC e HNPCC non giustificano l'adozione di misure di prevenzione primaria o secondaria diverse da quelle adottate per la popolazione generale.
- C** Le portatrici di mutazioni dei geni implicati nelle sindromi HBOC e HNPCC dovrebbero essere informate a riguardo delle possibilità di prevenzione della neoplasia ovarica.

### Raccomandazione

- BPC** L'annessiectomia profilattica (ovaie e tube) è consigliabile nelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA che hanno completato il loro piano riproduttivo o comunque dopo i 35 anni di età.
- BPC** L'annessiectomia profilattica in corso di chirurgia addominale per altre cause è consigliabile dopo i 35 anni di età nelle portatrici di mutazioni di geni BRCA o dei geni collegati alla sindrome HNPCC, nelle quali è consigliabile anche l'isterectomia profilattica.

## Prevenzione secondaria nei gruppi ad alto rischio

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

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

Il carcinoma ovarico ereditario è più frequentemente di istotipo sieroso rispetto a quello sporadico. Esistono dati contrastanti sulla prognosi del carcinoma ovarico insorto in portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2 rispetto a quello insorto in donne prive di familiarità specifica.

Sono necessari ulteriori ampi studi per determinare se le pazienti affette da carcinoma ovarico ereditario abbiano una prognosi migliore rispetto a quelle affette da carcinoma ovarico sporadico e se, quindi, richiedano un diverso tipo di trattamento.

### **Raccomandazione**

- C** In caso di sospetta sindrome HBOC si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del CA 125 ed ETV fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione riguardo ad una eventuale annessiectomia profilattica.
- B** Nelle portatrici di mutazioni BRCA1/2 si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del CA 125 ed ETV fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi annessiectomia profilattica.



# 3. Diagnosi

## 3.1. Assistenza primaria

### *Segni e sintomi*

Studi retrospettivi hanno dimostrato come donne con carcinoma ovarico presentino sintomi non specifici che includono dolore addominale, cambiamento delle abitudini intestinali, urinarie e/o sintomi pelvici. La cachessia non è comune e donne con neoplasia avanzata si presentano spesso in buone condizioni.

La maggior parte delle pazienti si presenta con malattia avanzata. Non è possibile definire segni o sintomi soggettivi specifici per il carcinoma ovarico iniziale. Pazienti che presentano sintomi gastrointestinali non specifici possono essere diagnosticate come sofferenti di colon irritabile.

Uno studio descrittivo ha esaminato l'impatto della dilazione della terapia primaria sulla sopravvivenza, dimostrandone l'assenza di variazioni significative. Il ritardo nel riferire la paziente non si è dimostrato una evenienza frequente e non dimostrava un impatto negativo sulla sopravvivenza.

### *Ruolo della ecografia transvaginale (ETV)*

L'ecografia transvaginale è l'esame di prima scelta nella valutazione di una paziente con una tumefazione annessiale. Infatti, quando eseguita da operatori esperti, *la valutazione soggettiva delle caratteristiche ecografiche bidimensionali e degli aspetti al color/power Doppler (cosiddetto Pattern Recognition)* rappresenta la metodica diagnostica più accurata nella valutazione del rischio di malignità di una tumefazione annessiale, con un'accuratezza diagnostica che si attesta attorno al 92%. L'ecografia permette di valutare numerose caratteristiche delle cisti ovariche (diametro della cisti, contenuto della cisti, presenza di formazioni endocistiche-setti, papille, porzioni solide), profili esterni della cisti, vascolarizzazione al color/power Doppler. La letteratura scientifica a disposizione ha definito cinque classi di tumefazioni annessiali cui corrisponde un differente rischio di malignità:

1. cisti uniloculare: priva di setti e porzioni solide; rischio di malignità: 0-0,6%;
2. cisti multiloculare: formazione con almeno un setto ma senza porzioni solide misurabili; rischio di malignità: 1,7-10%;
3. cisti uniloculare solida: formazione uniloculare con componente solida all'interno misurabile; rischio di malignità: 30-37%;
4. cisti multiloculare solida: suddivisa da setti in concamerazioni differenti, contenente almeno una porzione solida o papillare interna; rischio di malignità: 41-65%;
5. tumefazione solida: formazione con componente solida maggiore dell'80% del suo volume; rischio di malignità: 65%.

L'accuratezza della ecografia transvaginale è fortemente legata all'esperienza dell'operatore, E', pertanto, necessario perseguire un adeguato percorso di formazione per gli operatori dedicati ed è auspicabile l'individuazione di centri di riferimento di diagnostica ecografica ginecologica per fornire consulenze ecografiche nei casi dubbi a una indagine di primo livello.

Un secondo ruolo della ecografia transvaginale, oltre alla definizione del rischio di malignità di una massa annessiale, è rappresentato dalla stadiazione preoperatoria delle neoplasie ovariche; in quest'ambito la metodica possiede una buona accuratezza diagnostica e può essere impiegata in associazione ad altre indagini (es. TC).

### **Ruolo del CA 125**

Il CA 125 è un antigene glicoproteico spesso presente nel sangue di donne con carcinoma ovarico epiteliale. Elevate concentrazioni possono essere associate ad altri tumori maligni (pancreas, mammella, polmone, colon), a condizioni fisiologiche (mestruazioni) o benigne come l'endometriosi, il PID (*Pelvic Inflammatory Disease*), l'ovulazione, i miomi, l'adenomiosi e le malattie epatiche.

Altre condizioni patologiche, come presenza di ascite, versamento pleurico, pericardico o recente laparotomia, possono caratterizzarsi per un aumento del CA 125.

Approssimativamente l'80% delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato presenta livelli elevati di CA 125, rispetto a non più del 50% di pazienti con malattia allo stadio I. Per la sua scarsa sensibilità e specificità, quindi, il CA 125 non può essere impiegato per individuare i tumori ovarici o per discriminare fra tumefazioni benigne e maligne, ma è utile nel monitoraggio dei tumori ovarici (specialmente quelli epiteliali) dopo chirurgia o chemioterapia. Pertanto, è raccomandabile ottenere un dosaggio preoperatorio del CA 125 solo nelle pazienti con masse annessiali giudicate a rischio di malignità dopo una accurata ecografia transvaginale.

Non ci sono studi che mostrino l'utilità delle determinazioni del CA 125 in pazienti con sintomi addominali aspecifici.

#### **Raccomandazione**

- C** La metodica diagnostica di prima scelta nella valutazione del rischio di malignità è l'ecografia transvaginale nel corso della quale dovrebbe essere valutato il *Pattern Recognition*.
- D** Le donne con una massa pelvica dovrebbero essere inviate a un ginecologo indipendentemente dal risultato del CA 125.
- D** Il solo CA 125 non è utile nella diagnosi differenziale fra tumefazioni benigne e maligne.

## **3.2. Stadiazione**

Nella stadiazione del tumore ovarico il *gold standard* è la **TC torace e addome completo** con mezzo di contrasto. Essa permette la valutazione del tumore primitivo, l'identificazione di impianti peritoneali e la valutazione di metastasi a distanza sia in ambito linfonodale che a carico degli organi solidi.

La tomografia computerizzata presenta, tuttavia, dei limiti nell'identificare impianti peritoneali di piccole dimensioni (<1 cm), in particolar modo in assenza di liquido endoaddominale. Gli *score* proposti per la valutazione della citoriducibilità con TC non si sono dimostrati affidabili e pertanto non devono essere impiegati. La citoriducibilità deve essere valutata con modalità chirurgica (vedasi nel Paragrafo 4.4), tuttavia in taluni casi l'interessamento metastatico evidente in TC può essere tale da escludere la chirurgia primaria.

La **RM** ha un'accuratezza simile alla TC nella stadiazione e addirittura superiore alla TC nell'identificazione di piccoli impianti peritoneali (anche senza ascite) o nella valutazione dell'estensione locale di malattia in funzione del miglior contrasto intrinseco tra i tessuti. La sua utilità rimane, tuttavia, limitata a casi selezionati, a causa di una minore risoluzione spaziale, della lunga durata, della minore disponibilità e dei maggiori costi dell'indagine.

La **PET** attualmente non ha ruolo nella diagnosi e nella stadiazione. Il suo impiego va riservato al sospetto di recidiva di malattia, qualora i risultati di TC e RM siano negativi e i *marker* tumorali risultino incrementati.

### 3.3. Diagnosi istopatologica dei carcinomi dell'ovaio

Le neoplasie ovariche rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori con differenti aspetti clinico-patologici e biologici.

La diagnosi istopatologica delle neoplasie ovariche richiede una valutazione macroscopica accurata e un campionamento ottimale. Una estesa trattazione delle problematiche relative alla diagnosi istopatologica è presentata in Appendice 1.

**Classificazione neoplasie ovariche:** attualmente ampiamente accettata e utilizzata è la terminologia e classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO).

Schematicamente le neoplasie ovariche primitive possono essere suddivise in tre grandi gruppi.

***Tumori dell'epitelio superficiale*** con i loro sottotipi istologici:

- tumori sierosi
- tumori mucinosi
- tumori endometrioidi
- tumori a cellule chiare
- tumori misti mesodermici/carcinosarcomi
- tumori a cellule transizionali (inclusi i tumori di Brenner)
- tumori epiteliali misti
- tumori squamosi
- tumori indifferenziati

***Tumori a cellule germinali***

- disgerminoma
- carcinoma embrionario
- tumore del seno endodermico (*yolk sack*)
- teratoma (maturo, immaturo, monodermico)
- corioncarcinoma
- tumori germinali misti

### ***Tumori stromali dei cordoni sessuali***

- fibroma/fibrotecoma
- tumore a cellule della granulosa
- tumore a cellule di Sertoli/Leydig
- altri

**Neoplasie a istotipi misti:** si usa il termine "carcinoma misto" quando due o più diversi istotipi (epiteliali o germinali) sono presenti in una neoplasia rappresentando almeno il 10% di essa.

In questi casi nel referto istopatologico sono da riportare le componenti istologiche presenti e le loro relative proporzioni, che possono essere prognosticamente importanti, *tuttavia non ci sono evidenze sul miglior metodo per categorizzare queste forme e il loro significato clinico.*

È raccomandato classificare i tumori ad alto grado istologicamente ambigui come "carcinomi inclassificabili/istotipo non definibile".

La maggior parte delle neoplasie sono di tipo epiteliale e a loro volta suddivisibili in:

- **benigne** (cistoadenomi o cistoadenofibromi quando la componente stromale fibromatosa è ben rappresentata) prive di atipie citologiche e architetturali;
- **borderline** (o a basso grado di malignità o "tumore proliferante atipico") caratterizzati morfologicamente da atipie citonucleari lievi-moderate e complessità architetturale senza franca invasione distruttiva dello stroma o crescita di tipo confluyente;
- **maligne** associate a severe atipie citologiche, maggiore attività proliferativa epiteliale e a franca invasione infiltrativa stromale o di tipo confluyente.

In generale:

- un tumore benigno non mostra atipie citologiche o anomalie proliferative, né presenza di invasione stromale. Non vi è potenziale di malignità;
- un tumore *borderline* (o a basso potenziale di malignità o proliferante atipico) è una lesione con atipie citologiche e aspetti proliferativi dell'epitelio, ma che non mostra invasione stromale. Può accompagnarsi a estensione extraovarica sotto forma di cosiddetti "impianti" che possono essere invasivi e non invasivi. Gli impianti non invasivi sono associati a buona prognosi; gli impianti invasivi sono associati a prognosi intermedia fra quella dei tumori benigni e quella dei maligni. Molti tumori *borderline* si presentano in Stadio I e sono curati con la chirurgia;
- un tumore maligno mostra invasione stromale e, di solito, è associato ad atipie citologiche e aumentata attività proliferativa. L'invasione si apprezza come isole epiteliali angolate o raggruppate con cellule epiteliali singole che si estendono nello stroma. Quest'ultimo a sua volta può mostrare necrosi o fibroplasia. Poiché tali modificazioni citologiche e proliferative possono essere presenti solo focalmente all'interno di una massa ovarica, questa deve essere adeguatamente campionata.

Il carcinoma peritoneale primitivo è un tumore che mostra caratteristiche morfologiche simili alla neoplasia ovarica, ma senza o con minimo coinvolgimento ovarico.

### ***Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali***

Esistono diversi sistemi utilizzati per la determinazione del grado di malignità della neoplasia che tengono variamente conto di alcuni criteri morfologici come pattern architetturale, grado di atipia nucleare e attività mitotica.

Alcuni, come quello adottato dal WHO, comprendono i tre gradi di differenziazione G1, G2 e G3 (rispettivamente: neoplasia bene, moderatamente e poco differenziata).

Malpica e coll. hanno proposto un sistema di classificazione che suddivide i carcinomi sierosi in basso e alto grado (sulla base del grado di atipia nucleare e secondariamente dell'attività mitotica). Tra i diversi sistemi proposti quest'ultimo si distingue per semplice e facile riproducibilità.



## 4. Trattamento chirurgico

### 4.1. Diagnosi e stadiazione chirurgica

La chirurgia rappresenta la parte centrale del trattamento del tumore ovarico.

Inizialmente la chirurgia è usata per confermare la diagnosi, per consentire la stadiazione del tumore ovarico e per realizzare la sua rimozione il più radicalmente possibile.

La chirurgia può essere utilizzata successivamente alla chemioterapia per le pazienti che al primo intervento abbiano subito un trattamento non radicale, per valutare la persistenza di un residuo di malattia laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi.

La stadiazione chirurgica del tumore dell'ovaio si basa sui tempi definiti dalle linee guida redatte dal Gynaecologic Group dell'EORTC che comprendono:

- esecuzione dell'esame citologico sull'ascite o sul liquido di lavaggio peritoneale;
- isterectomia con annessiectomia bilaterale;
- omentectomia infracolica o gastrocolica in caso di interessamento macroscopico;
- biopsia di ogni lesione sospetta;
- in assenza di lesioni macroscopicamente sospette esecuzione di biopsie multiple random in diverse sedi peritoneali (docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale);
- linfadenectomia pelvica e lombo-aortica;
- appendicectomia (soprattutto nei tumori mucinosi).

#### Raccomandazione

**BPC** Lo *staging* deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali e si dovrebbe procedere a:

- esecuzione dell'esame citologico sull'ascite o sul liquido di lavaggio peritoneale;
- isterectomia con annessiectomia bilaterale;
- omentectomia infracolica o gastrocolica in caso di interessamento macroscopico;
- biopsia di ogni lesione sospetta;
- in assenza di lesioni macroscopicamente sospette esecuzione di biopsie multiple random in diverse sedi peritoneali (docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale);
- linfadenectomia pelvica e lombo-aortica;
- appendicectomia (soprattutto nei tumori mucinosi).

Dovrebbe essere evitata la rottura della capsula durante l'intervento.

## 4.2. Diagnosi intraoperatoria

L'esame istologico estemporaneo al congelatore viene richiesto per confermare le caratteristiche di una lesione sospetta.

### Raccomandazione

**BPC** È raccomandata la possibilità di accesso alla diagnosi intraoperatoria qualora si intraprenda una chirurgia diretta a una massa ovarica sospetta.

### Raccomandazione

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

## 4.3. Terapia chirurgica dello Stadio I

Nello Stadio I il tumore è limitato alle ovaie e pertanto la terapia chirurgica prevede l'asportazione dell'apparato genitale e la stadiazione chirurgica come descritta nel Paragrafo 4.1.

L'asportazione dell'annessi dovrebbe prevedere la non rottura della capsula al fine di non determinare una diffusione delle cellule neoplastiche e un aumento di stadio.

Nella presunzione di Stadio I la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica è comunque necessaria in quanto nel 15% delle pazienti con malattia confinata alle ovaie sono stati riscontrati linfonodi positivi, che hanno successivamente definito lo stadio come IIIC (studio ICON 1).

La procedura chirurgica deve essere eseguita con incisione mediana longitudinale al fine di poter eseguire una corretta ispezione e palpazione di tutte le superfici peritoneali e una adeguata stadiazione chirurgica.

In centri selezionati il trattamento chirurgico della neoplasia in Stadio I può essere eseguito per via laparoscopica secondo i criteri di stadiazione EORTC sopramenzionati, con particolare attenzione a mantenere l'integrità della capsula ovarica e l'asportazione protetta dell'annessi mediante sacchetto endoscopico (studi ICON 1 e ACTION).

### **Chirurgia con conservazione della fertilità**

In caso di donna desiderosa di prole con malattia apparentemente allo Stadio I si può procedere a terapia conservativa consistente in annessiectomia monolaterale associata a stadiazione chirurgica completa.

La linfadenectomia pelvica e lombo-aortica è obbligatoria.

In caso di assenza macroscopica ed ecografica di lesioni nell'ovaio controlaterale, la biopsia non apporta elementi diagnostici aggiuntivi, bensì comporta la possibilità di creare aderenze con riduzione della capacità procreativa.

## 4.4. Chirurgia per le forme avanzate

Nei casi avanzati la chirurgia, oltre a valutare l'estensione della malattia, deve essere finalizzata al raggiungimento del *debulking* ottimale (chirurgia citoreduttiva o di *debulking*).

La definizione di "*debulking* ottimale" ha subito cambiamenti nel tempo: negli anni '80 si considerava *debulking* ottimale un residuo tumorale inferiore a 2 cm. Successivamente una metanalisi ha dimostrato che l'entità della citoreduzione chirurgica è il fattore maggiormente correlato alla sopravvivenza nelle donne con neoplasia ovarica in stadio III o IV. Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoreduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico (evidenza 2++ , Raccomandazione B).

A questo scopo può essere necessario dover eseguire procedure chirurgiche varie quali resezioni intestinali, peritonectomie, splenectomia, ecc. Si raccomanda il massimo sforzo chirurgico possibile per raggiungere un residuo ottimale o perlomeno sub-ottimale (si definisce residuo sub-ottimale quello con evidenza di residuo tumorale macroscopico uguale o non superiore a 1 cm). Qualora questo obiettivo sia chiaramente non raggiungibile, ci si dovrebbe astenere dalla chirurgia, limitandosi a una biopsia diagnostica.

La linfadenectomia pelvica e lombo-aortica negli stadi avanzati ha come obiettivo l'asportazione dei linfonodi aumentati di volume.

La laparoscopia può essere utilizzata nelle pazienti con sospetto di carcinosi al fine di valutare la possibilità di *debulking* ottimale. In ogni caso sarebbe opportuno evitare qualsiasi procedura di sola laparotomia esplorativa.

Esistono dati di letteratura che dimostrano che il *debulking* ottimale è raggiunto in percentuali significativamente maggiori nei centri in cui agisce un team multidisciplinare dedicato. Altre evidenze riferiscono di un ridotto rischio di morte perioperatoria, una minore durata del ricovero e un incremento dell'adeguatezza della citoreduzione presso ospedali che trattano un più elevato numero di casi (>20 casi/anno).

### Raccomandazione

- A** L'entità della citoreduzione chirurgica è il fattore maggiormente correlato alla sopravvivenza nelle donne con neoplasia ovarica in stadio avanzato. Pertanto si raccomanda un approccio chirurgico volto a conseguire una citoreduzione ottimale (vale a dire citoreduzione in cui il residuo tumorale macroscopico è assente).
- B** È raccomandabile che ogni centro di ginecologia oncologica esegua un minimo di 20 trattamenti chirurgici per neoplasia ovarica/anno.

### Chirurgia dopo chemioterapia neoadiuvante

Premesso che la chirurgia di prima istanza con citoreduzione ottimale (residuo macroscopico zero) rappresenta il trattamento standard, la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia può rappresentare un'alternativa per le pazienti con comorbidità, con un rischio operatorio elevato a un primo approccio chirurgico o con citoreducibilità ottimale non ottenibile. Esiste un'ampia letteratura, prevalentemente riferibile a serie retrospettive di casi, che riporta risultati contrastanti sulla

sopravvivenza. L'unico studio randomizzato di Fase III dell'EORTC che confronta chirurgia seguita da chemioterapia *versus* chemioterapia neoadiuvante per 3 cicli seguita da citoriduzione, non ha evidenziato differenze in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione.

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante è quindi da riservare a pazienti selezionate sottolineando che questa strategia non deve sostituire un'adeguata chirurgia di prima istanza. In ogni caso la chirurgia anche dopo chemioterapia neoadiuvante deve perseguire l'obiettivo del residuo macroscopico zero.

### **Raccomandazione**

**C** Se la citoriduzione ottimale non è possibile in prima istanza, è raccomandabile avviare la paziente a trattamento chemioterapico neoadiuvante previa definizione cito-istologica.

### **Chirurgia di intervallo**

Un secondo intervento chirurgico (*interval debulking* o "chirurgia di intervallo") può essere utilizzato dopo una chirurgia citoriduttiva non ottimale seguita da trattamento chemioterapico.

L'*interval debulking* è raccomandato, se le condizioni cliniche lo permettono, quando vi è una evidente risposta alla chemioterapia determinata mediante il dosaggio del CA 125 e la diagnostica per immagini.

### **Chirurgia della recidiva**

La chirurgia della recidiva del carcinoma ovarico è da riservare ai casi nei quali siano ottemperate le seguenti condizioni:

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

In questi casi la laparoscopia diagnostica può risultare utile nel definire l'operabilità, non essendo la diagnostica per immagini sufficientemente affidabile.

# 5. Chemioterapia

## 5.1. Introduzione

Il carcinoma ovarico è una malattia chemiosensibile; l'impiego, subito dopo la chirurgia, di una chemioterapia di prima linea con schema basato su platino migliora la prognosi delle pazienti con malattia avanzata. Benché si ottenga una risposta alla chemioterapia nella maggior parte dei casi, la possibilità di ricaduta rimane elevata. Oltre 30 anni di ricerca clinica hanno definito il ruolo di vari agenti chemioterapici nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico avanzato.

## 5.2. Tempo della chemioterapia

Uno studio osservazionale indica come l'intervallo fra la chirurgia primaria e la chemioterapia sia un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da progressione. Esiste consenso unanime sull'iniziare la chemioterapia non più tardi di 8 settimane dall'intervento. Inoltre il numero di cicli varia in funzione dello stadio di malattia: si raccomandano infatti 6-8 cicli di chemioterapia negli stadi avanzati, mentre negli stadi precoci sono raccomandati non oltre 6 cicli.

### Raccomandazione

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

## 5.3. Malattia in stadio precoce

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

Due studi clinici controllati dimostrano un ruolo della chemioterapia adiuvante per malattia in Stadio I. Lo studio ICON 1 ha dimostrato una riduzione significativa (9%) del rischio di morte e un miglioramento nel periodo libero da ricaduta (11%) per malattia in Stadio I nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante rispetto alle pazienti trattate con sola chirurgia.

Lo studio ACTION non ha messo in evidenza alcuna differenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza globale, ma la sopravvivenza libera da malattia era significativamente migliore nelle donne sottoposte a chemioterapia che non avevano subito una stadiazione chirurgica adeguata (8%). Va rilevato che 1/3 delle pazienti nello studio ACTION e la maggioranza delle pazienti nello studio ICON non era stata adeguatamente stadiata. L'analisi dei dati combinati da questi studi ha dimostrato che la chemioterapia adiuvante con derivati del platino migliora la sopravvivenza globale di circa l'8% e la sopravvivenza libera da malattia dell'11% a 5 anni.

### Raccomandazione

**B** Il trattamento con Carboplatino dovrebbe essere proposto a tutte le pazienti con carcinoma epiteliale ovarico in stadio precoce.

La chemioterapia può non essere somministrata alle pazienti in Stadio IA e IB FIGO di Grado 1 che abbiano ricevuto chirurgia ottimale.

### Raccomandazione

**BPC** La chemioterapia può essere evitata nelle pazienti in Stadio IA e IB FIGO di Grado 1 che abbiano ricevuto chirurgia ottimale.

## 5.4. Chemioterapia neoadiuvante

Le indicazioni all'uso della chemioterapia neoadiuvante sono già state riportate nell'ambito del Paragrafo 4.4.

Lo schema di riferimento è la combinazione carboplatino AUC 5-6 associato a paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per almeno 3 cicli.

In ogni caso, prima dell'inizio della chemioterapia dovrebbe essere ottenuta una conferma citologica o preferenzialmente istologica della diagnosi.

## 5.5. Malattia avanzata

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

### Raccomandazione

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

### *Scelta degli agenti a base di platino*

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

### Raccomandazione

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

## Taxani

Due studi clinici randomizzati supportano l'uso di paclitaxel e cisplatino come una combinazione efficace per il carcinoma ovarico avanzato. Uno studio successivo ha dimostrato che il carboplatino può sostituirsi al cisplatino. Un ulteriore studio randomizzato che metteva a confronto la combinazione di paclitaxel e carboplatino con la combinazione di docetaxel e carboplatino ha dimostrato una efficacia sovrapponibile dei due schemi con un profilo di tossicità lievemente diverso (maggiore tossicità neurologica periferica con la combinazione contenente paclitaxel verso una più rilevante tossicità ematologica con docetaxel).

Lo studio clinico randomizzato che ha descritto tassi di risposta e sopravvivenza globale simili tra cisplatino come agente singolo e cisplatino in combinazione con paclitaxel è di difficile interpretazione a causa di rilevanti problemi metodologici. Lo studio ICON 3 dimostra invece per il carcinoma ovarico uguale efficacia per il trattamento con carboplatino e CAP (ciclofosfamide, doxorubicina e cisplatino) rispetto alla terapia con paclitaxel e carboplatino. Il risultato dello studio ICON 3 suggerisce quindi il vantaggio dell'introduzione del paclitaxel evidenziato dai primi studi era dovuto anche all'inferiorità del braccio di controllo con ciclofosfamide e cisplatino. Tuttavia una metanalisi di tutti questi studi suggerisce un modesto beneficio per le combinazioni di platino e taxano.

### Raccomandazione

- A** Paclitaxel è raccomandato in terapia di combinazione con platino nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale dopo chirurgia laddove il beneficio potenziale superi la tossicità della terapia.
- A** Pazienti che scelgono terapie meno tossiche o che sono non suscettibili di trattamento con taxani dovrebbero ricevere solo carboplatino come agente singolo.

### Raccomandazione

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

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

### Raccomandazione

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

### **Il ruolo delle antracicline**

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

Pertanto, ad oggi, il ruolo delle antracicline nel trattamento di prima linea risulta incerto.

#### **Raccomandazione**

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

## **5.6. Ripresa di malattia**

### **Terapia sistemica nel carcinoma ovarico ricorrente**

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

Uno studio prospettico ha dimostrato che pazienti il cui carcinoma ovarico ricade oltre 6 mesi dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia (platino-sensibili) hanno una buona possibilità di rispondere a ulteriori cicli di chemioterapia palliativa con platino. Pazienti che ricadono entro i 6 mesi dall'ultimo ciclo di chemioterapia (platino-resistenti) hanno una bassa possibilità di risposta a ulteriori cicli di chemioterapia con platino. Questi pazienti raggiungono una percentuale di risposta dal 10 al 40% con schemi terapeutici non contenenti platino. Uno studio clinico randomizzato ha mostrato che pazienti il cui carcinoma ovarico ricade dopo 12 mesi o più dall'ultimo ciclo di chemioterapia di prima linea con regime contenente platino e che sono ricandidate allo stesso trattamento di combinazione raggiungono un miglioramento significativo (da sei a nove mesi di vantaggio) in termini di periodo libero da progressione rispetto a un trattamento con solo taxano.

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

Uno studio clinico controllato con paclitaxel *versus* topotecan (un inibitore delle topoisomerasi) in pazienti con carcinoma ovarico ricaduto trattate con platino ha dimostrato equivalenza nella percentuale di risposta complessiva e nella durata della risposta, ma il topotecan aveva dimostrato maggiore mielotossicità.

Uno studio clinico controllato ha comparato topotecan con doxorubicina liposomiale pegylata (PLD) in coorti di pazienti omogenee e ha dimostrato percentuali di risposta equivalenti, con una sopravvivenza globale lievemente migliore nel gruppo trattato con PLD. Inoltre vi erano un periodo libero da

progressione e una sopravvivenza globale migliore nel braccio con PLD nelle pazienti platino-sensibili che, invece, non si manifestava nelle platino-resistenti. Il NICE e l'NHS scozzese hanno evidenziato i possibili vantaggi logistici e di costo per PLD rispetto a topotecan.

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

### Raccomandazione

**B** Una ricaduta di carcinoma ovarico sintomatica in pazienti platino-sensibili può essere ritrattata con platino e paclitaxel.

È opportuno considerare in casi particolari la chirurgia della recidiva del carcinoma ovarico che va riservata a:

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

In questi casi la laparoscopia diagnostica può risultare utile nel definire l'operabilità, essendo la diagnostica per immagini non sufficientemente affidabile.

**C** Il tamoxifene o gli inibitori dell'aromatasi possono essere considerati in pazienti per le quali non è appropriata la chemioterapia.

### Raccomandazione

**BPC** Il trattamento delle pazienti dovrebbe essere discusso con il gruppo multidisciplinare e, ove possibile, esse dovrebbero essere reclutate in studi clinici appropriati.

**BPC** Gli agenti ottimali nella malattia platino-resistente devono ancora essere definiti e il trattamento dovrebbe basarsi sul giudizio dello specialista.

## 5.7. Chemioterapia intraperitoneale

Diversi studi clinici randomizzati supportano la superiorità di strategie terapeutiche comprendenti la chemioterapia intraperitoneale nelle pazienti con Stadio III sottoposte a *debulking* ottimale con residuo intraperitoneale <1 cm, con evidenza di incrementi di sopravvivenza fino a 16 mesi aggiuntivi (65,6 mesi nel braccio intraperitoneale *versus* 49,7 mesi nel braccio intravenoso,  $p=0,03$ , studio GOG 172). Tuttavia è doveroso sottolineare la maggiore tossicità (renale, ematologica, neurologica, dolore addominale e *fatigue*) nei regimi comprendenti chemioterapia intraperitoneale e che un completo trattamento intraperitoneale è stato raggiunto solo nel 42% delle pazienti nel trial GOG 172, essendo le complicanze correlate al catetere intraperitoneale (nausea/vomito, disidratazione e dolore addominale) le cause più frequenti di sospensione del trattamento intraperitoneale. Pertanto le pazienti considerate per tale trattamento dovrebbero avere una funzione renale normale, buon *performance status* in assenza di comorbidità che potrebbero comunque peggiorare significativamente con tale trattamento (ad esempio precedente neuropatia).

In ogni caso le pazienti in cui non fosse possibile portare a termine il trattamento intraperitoneale dovrebbero ricevere adeguata chemioterapia intravenosa.

#### **Raccomandazione**

**BPC** La chemioterapia intraperitoneale potrebbe essere considerata nelle pazienti con Stadio III sottoposte a *debulking* con residuo intraperitoneale <1 cm, con funzione renale normale, buon *performance status*, in assenza di comorbidità, in centri con adeguate competenze.

## **5.8. Somministrazione della chemioterapia**

È responsabilità del gruppo di ginecologia oncologica assicurarsi che la chemioterapia sia somministrata in accordo a linee guida e standard riconosciuti.

#### **Raccomandazione**

- D** Il gruppo dovrebbe essere esperto, addestrato nella somministrazione sicura della chemioterapia e coinvolto nello sviluppo e valutazione professionale continua.
- D** La somministrazione intraospedaliera della chemioterapia dovrebbe avvenire durante la giornata in aree predisposte, equipaggiate e pronte ad affrontare emergenze mediche.

#### **Raccomandazione**

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

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

#### **Raccomandazione**

- D** Le pazienti dovrebbero ricevere sufficienti informazioni circa la loro possibilità di risposta terapeutica, compresi gli effetti collaterali, cosicché possano formulare una decisione informata riguardo alla possibilità di procedere o meno con il trattamento.
- D** L'impatto delle tossicità delle chemioterapie sulla qualità della vita delle pazienti deve essere valutato rispetto alla probabilità di risposta al trattamento.

## 6. Follow-up

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

Non vi sono studi clinici controllati che definiscano un comportamento standard in questo ambito. D'altra parte, l'assenza di sintomi non è indicativa di assenza di malattia. Il 40% delle donne con assenza di malattia clinica e ultrasonografica presenta, infatti, malattia neoplastica al secondo *look* laparotomico.

Il primo scopo del follow-up è quello di riconoscere la ricaduta prima che intervengano sintomi o si deteriori il *performance status*. Nella paziente asintomatica il follow-up deve includere l'esame clinico e il dosaggio del CA 125. Un incremento del CA 125 di più del doppio rispetto al valore soglia è predittivo di ricaduta (Sensibilità dell'86% e Valore Predittivo Positivo del 95%) e si verifica da 2 a 4 mesi prima che sia osservata una progressione clinica. La diagnostica per immagini dovrebbe essere riservata alle pazienti con incremento del CA 125.

In ogni caso il solo incremento del CA 125 non giustifica l'inizio di una ulteriore linea terapeutica. Benché uno studio randomizzato abbia messo in dubbio l'utilità dell'anticipazione diagnostica di recidiva con CA 125, si ritiene che siano necessarie ulteriori conferme prima che la pratica clinica venga modificata.

### Raccomandazione

**BPC** Le pazienti dovrebbero essere seguite da un *team* multidisciplinare secondo un protocollo di follow-up prestabilito.



## 7. Indicatori per il monitoraggio

La definizione delle tappe più importanti del percorso diagnostico-terapeutico del carcinoma ovarico pone le basi per definire quali aspetti di tale percorso è opportuno siano monitorati nella pratica clinica e, conseguentemente, quali siano le informazioni rilevanti da raccogliere in modo strutturato e continuativo per rendere fattibile la sorveglianza del percorso. È inoltre necessario definire gli indicatori utili per consentire agli operatori la verifica dell'effettivo raggiungimento degli obiettivi clinici.

Ne consegue che, nell'ambito di un percorso volto al miglioramento della qualità assistenziale, è auspicabile che l'applicazione della presente linea guida sia collegata alla programmazione di successivi momenti di monitoraggio al fine di esplicitare in quale misura sia stato ottenuto il raggiungimento degli obiettivi attesi.

Raccomandazione da monitorare	Indicatori	Obiettivo
<b>B</b> Si raccomanda che ogni centro di ginecologia oncologica esegua un minimo di 20 trattamenti chirurgici per neoplasia ovarica/anno.	N. trattamenti chirurgici per neoplasia ovarica/anno/ospedale	>80%
<b>A</b> L'entità della citoriduzione chirurgica è il fattore maggiormente correlato alla sopravvivenza nelle donne con neoplasia ovarica in stadio avanzato, pertanto si raccomanda un approccio chirurgico volto a conseguire una citoriduzione ottimale (vale a dire citoriduzione in cui il residuo tumorale macroscopico è assente).	N. pazienti sottoposte a chirurgia con evidenza di citoriduzione ottimale (residuo tumorale macroscopico assente) / N. pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva	>80%
	N. pazienti sottoposte a chirurgia con evidenza di citoriduzione sub-ottimale (residuo tumorale macroscopico ≤1 cm) / N. pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva	>80%

Raccomandazione da monitorare	Indicatori	Obiettivo
<p><b>BPC</b> Lo <i>staging</i> deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali e si dovrebbe procedere a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• esecuzione dell'esame citologico sull'ascite o sul liquido di lavaggio peritoneale;</li> <li>• isterectomia con annessiectomia bilaterale;</li> <li>• omentectomia infracolica o gastrocolica in caso di interessamento macroscopico;</li> <li>• biopsia di ogni lesione sospetta;</li> <li>• in assenza di lesioni macroscopicamente sospette esecuzione di biopsie multiple random in diverse sedi peritoneali (docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale);</li> <li>• linfadenectomia pelvica e lombo-aortica;</li> <li>• appendicectomia (soprattutto nei tumori mucinosi).</li> </ul>	<p>N. pazienti sottoposte a linfadenectomia lombo-aortica / N. pazienti trattate chirurgicamente in Stadio I-II</p>	<p>&gt;80%</p>
<p><b>A</b> La chemioterapia di prima linea nel trattamento del carcinoma ovarico epiteliale dovrebbe includere uno schema con platino sia in combinazione che in monochemioterapia, se non controindicato.</p>	<p>N. pazienti riceventi chemioterapia di prima linea con derivato del platino / N. totale pazienti riceventi chemioterapia di prima linea</p>	<p>&gt;90%</p>
<p><b>C</b> La valutazione del <i>Pattern Recognition</i> e l'Indice ecografico U sono il metodo di scelta per definire la probabilità che una massa ovarica sia maligna. La metodica diagnostica di prima scelta nella valutazione del rischio di malignità è l'ecografia transvaginale nel corso della quale dovrebbero essere valutati il <i>Pattern Recognition</i> e l'Indice ecografico U.</p>	<p>N. pazienti sottoposte a valutazione ecografica con valutazione del <i>Pattern Recognition</i> e dell'Indice ecografico U / N. pazienti sottoposte ad accertamento chirurgico per massa pelvica</p>	<p>&gt;80%</p>
<p><b>BPC</b> La chemioterapia dovrebbe essere iniziata non più tardi di 8 settimane dall'intervento.</p>	<p>N. pazienti riceventi chemioterapia di prima linea entro 8 settimane dall'intervento chirurgico / N. totale pazienti riceventi chemioterapia di prima linea</p>	<p>&gt;90%</p>

## 8. Percorso diagnostico-terapeutico

A partire dai comportamenti clinici raccomandati è possibile tracciare quale debba essere l'iter assistenziale delle donne con sospetta o accertata neoplasia ovarica, quali siano le competenze professionali che devono intervenire nelle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico e quali caratteristiche debba possedere, nel suo complesso, l'assetto organizzativo volto a sostenere le varie fasi del percorso assistenziale in oggetto. Tale contestualizzazione rappresenta la traduzione delle linee guida nel percorso diagnostico-terapeutico assistenziale della patologia in esame.

cosa	chi	dove	prodotto
Sospetto di massa pelvica. In presenza di sintomi addominali aspecifici, non altrimenti spiegati e/o ecografia transvaginale o pelvica con evidenza di massa pelvica, il carcinoma ovarico dovrebbe essere considerato in diagnosi differenziale. In tali casi è opportuno eseguire un esame obiettivo addominale e un esame pelvico	MMG Autoriferimento a: - ginecologo di riferimento - ginecologo del consultorio	Ambulatorio MMG  Ambulatorio consultorio  Ambulatorio ginecologico	Invio a ecografista (visita prioritaria)
Sospetta massa pelvica	Ecografista	Distretto/ Ospedale	Ecografia pelvica (secondo i criteri del <i>Pattern Recognition</i> ) e invio a ginecologo
Sospetto di neoplasia ovarica definita da Indice ecografico U	Ginecologo	Distretto/ Ospedale	Esame obiettivo, CA 125, eventuali ulteriori accertamenti diagnostici → invio a ginecologo oncologo con programmazione dell'intervento e sua definizione di priorità.
Laparatomia <ul style="list-style-type: none"> <li>in caso di neoplasia maligna: intervento appropriato</li> <li>stadiazione adeguata</li> </ul>	Chirurgo ginecologo	Reparto di chirurgia ginecologica oncologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Citoriduzione ottimale</li> <li>Lo <i>staging</i> deve essere fatto con incisione mediana e palpazione di tutte le superfici endoperitoneali</li> <li>Esecuzione dell'esame citologico sull'ascite o sul liquido di lavaggio peritoneale</li> <li>Isterectomia con annessiectomia bilaterale</li> <li>Omentectomia infracolica o gastrocolica in caso di interessamento macroscopico</li> </ul>

(continua)

<b>cosa</b>	<b>chi</b>	<b>dove</b>	<b>prodotto</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia di ogni lesione sospetta</li> <li>• In assenza di lesioni macroscopicamente sospette, esecuzione di biopsie multiple random in diverse sedi peritoneali (docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale)</li> <li>• Linfadenectomia pelvica e lombo-aortica</li> <li>• Appendicectomia (soprattutto nei tumori mucinosi)</li> <li>• Dovrebbe essere evitata la rottura della capsula durante l'intervento</li> </ul>
Eventuale terapia medica	Oncologo medico	Ambulatorio oncologico e/o invio a gruppo multidisciplinare (ambulatorio ginecologico oncologico)	Visita oncologica
Follow-up	Oncologo medico	Ambulatorio oncologico e/o ginecologico	Esame obiettivo, CA 125

# BIBLIOGRAFIA

## Introduzione

SIGN Epithelial Ovarian Cancer. *A National Clinical Guideline*. October 2003.

<http://www.sign.ac.uk>

SIGN proposed review of SIGN guideline consultation form. 2007.

<http://www.sign.ac.uk>

Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico. Programma nazionale per le linee guida. Documento 7. Marzo 2004.

Aebi S, Castiglione M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2008; 19 (Supplement 2): ii14-ii16.

## 1. Screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale

Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 1997; 349 (9045): 113-117.

Nelson AE, Francis JE, Zorbas H. Population screening and early detection of ovarian cancer in asymptomatic women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009; 49: 448-450.

Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 1998; 2 (2): 1-84. [cited 2 Sep 2003].

<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon202.pdf> (pdf, 381 Kb)

Stratton JF, Pharoah P, Smith SK, Easton D, Ponder BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105 (5): 493-499.

ACOG Practice Bulletin No. 103. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 113 (4): 957-966.

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

Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (18): 1358-1365.

Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE (eds). *Familial breast and ovarian cancer: genetics, screening and management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.

The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91 (15): 1310-1316.

Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999; 81 (2): 214-218.

Hyland F, Kinmonth AL, Marteau TM, Griffin S, Murrell P, Spiegelhalter D, et al. Raising concerns about family history of breast cancer in primary care consultations: prospective, population based study. Women's Concerns Study Group. *BMJ*. 2001; 322 (7277): 27-28.

- Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353 (9160): 1207-1210.
- Escher M, Sappino AP. Primary care physicians. knowledge and attitudes towards genetic testing for breast-ovarian cancer predisposition. *Ann Oncol*. 2000; 11 (9): 1131-1135.
- Rose PW, Watson E, Yudkin P, Emery J, Murphy M, Fuller A, et al. Referral of patients with a family history of breast/ovarian cancer-GPs. knowledge and expectations. *Fam Pract*. 2001; 18 (5): 487-490.
- Bankhead C, Emery J, Qureshi N, Campbell H, Austoker J, Watson E. New developments in genetics-knowledge, attitudes and information needs of practice nurses. *Fam Pract*. 2001; 18 (5): 475-486.
- Walter FM, Kinmonth AL, Hyland F, Murrell P, Marteau TM, Todd C. Experiences and expectations of the new genetics in relation to familial risk of breast cancer: a comparison of the views of GPs and practice nurses. *Fam Pract*. 2001; 18 (5): 491-494.
- Elwyn G, Iredale R, Gray J. Reactions of GPs to a triage-controlled referral system for cancer genetics. *Fam Pract*. 2002; 19 (1): 65-71.
- Watson E, Clements A, Yudkin P, Rose P, Bukach C, Mackay J, et al. Evaluation of the impact of two educational interventions on GP management of familial breast/ovarian cancer cases: a cluster randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2001; 51 (471): 817-821.
- Wonderling D, Hopwood P, Cull A, Douglas F, Watson M, Burn J, et al. A descriptive study of UK cancer genetics services: an emerging clinical response to the new genetics. *Br J Cancer*. 2001; 85 (2): 166-170.
- NHS Executive. *Guidance on commissioning cancer services: improving outcomes in gynaecological cancer: the research evidence*. London: The Executive; 1999.
- Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180 (4): 917-928.
- Erlick Robinson G, Rosen BP, Bradley LN, Rockert WG, Carr ML, Cole DE, et al. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer: reactions to initial assessment. *Gynecol Oncol*. 1997; 65 (2): 197-205.
- Wardle J, Pernet A, Collins W, Bourne T. False positive results in ovarian cancer: one year follow up of psychological status. *Psychol Health*. 1994; 10 (1): 33-40.
- Wardle FJ, Collins W, Pernet AL, Whitehead MI, Bourne TH, Campbell S. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85 (8): 653-657.
- Audrain J, Schwartz MD, Lerman C, Hughes C, Peshkin BN, Biesecker B. Psychological distress in women seeking genetic counseling for breast-ovarian cancer risk: the contributions of personality and appraisal. *Ann Behav Med*. 1998; 19 (4): 370-377.
- Cull A, Fry A, Rush R, Steel CM. Cancer risk perceptions and distress among women attending a familial ovarian cancer clinic. *Br J Cancer*. 2001; 84 (5): 594-599.
- Pernet AL, Wardle J, Bourne TH, Whitehead MI, Campbell S, Collins WP. A qualitative evaluation of the experience of surgery after false positive results in screening for familial ovarian cancer. *Psycho-oncology*. 1992; 1: 217-233.

- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346 (21): 1609-1615.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van.t Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002; 346 (21): 1616-1622.
- Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. *Psycho-Oncology.* 2000; 9 (6): 486-495.
- Fry A, Busby-Earle C, Rush R, Cull A. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. *Psycho-Oncology.* 2001; 10 (3): 231-241.
- Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G, Ahner R, Fleischmann E, Auterith A, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer.* 2000; 82 (7): 1249-1253.

### 3. Diagnosi

- Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001; 98 (2): 212-217.
- Flam F, Einhorn N, Sjovall K. Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988; 27 (1): 53-57.
- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer.* 2000; 89 (10): 2068-2075.
- Kirwan JM, Tincello DG, Herod JJ, Frost O, Kingston RE. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ.* 2002; 324 (7330): 148-151.
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983; 309 (45): 883-887.
- Daoud E, Bodor G. CA-125 concentrations in malignant and nonmalignant disease. *Clin Chem.* 1991; 37 (11): 1968-1974.
- Sturgeon C. Practice guidelines for tumor markers use in the clinic. *Clin Chem.* 2002; 48 (8): 1151-1159.
- Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 1989; 4 (1): 1-12.
- Antonic J, Rakar S. Colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *Anticancer Res.* 1995; 15 (4): 1527-1532.
- Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, Lee RA, Lesnick TG. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 80 (1): 79-84.
- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988; 318 (18): 1162-1173.

- Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg*. 1997; 84 (6): 750-759.
- Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskins WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytorreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2000; 77 (2): 227-231.
- Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytorreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001; 80 (6): 583-585.
- Maggino T, Gadducci A. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21 (1): 64-69.
- Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, Tode T, Takano M, Hirata J, et al. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47 (1): 52-57.
- Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*. 1998; 24 (3): 189-195.
- Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2000; 95: 839-843.
- Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation (frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77 (10): 1013-1016.
- Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS, Elashoff R, Guthrie D, Fahey JL, et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50 (9): 681-689.
- University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Informing, communicating and sharing decisions with people who have cancer. *Effective Health Care*. 2000; 6 (6). [cited 4 Sep 2003]. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/ehc66.htm>
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403-410.
- Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology*. 1995; 27 (3): 219-226.
- NHS Executive. Guidance on commissioning cancer services. Improving outcomes in gynaecological cancer: the manual. London: The Executive; 1999. [cited 4 Sep 2003]. [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4083846.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4083846.pdf) (pdf, 380 Kb)
- Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988; 62 (10): 2212-2222.
- Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors: the clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990; 59 (4): 361-365.

- Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19 (1): 3-9.
- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
- Eichhorn JH. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23 (4): 397-409.
- Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous borderline tumors: the citadel defended. *Hum Pathol.* 2000; 31 (5): 525-526.
- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(2):161-169.
- Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29 (6): 707-723.
- Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994; 52 (1): 50-55.
- Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two tier system. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28 (4): 496-504.
- McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32 (5): 645-655.

#### **4. Il trattamento chirurgico**

- Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA.* 1983; 250 (22): 3072-3076.
- Helewa ME, Krepart GV, Lotocki R. Staging laparotomy in early epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154 (2): 282-286.
- Hand R, Fremgen A, Chmiel JS, Recant W, Berk R, Sylvester J, et al. Staging procedures, clinical management, and survival outcome for ovarian carcinoma. *JAMA.* 1993; 269 (9): 1119-1122.
- Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. 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. *J Nat Cancer Inst.* 2003; 95 (2): 113-125.
- Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2003; 95 (2): 125-132.
- Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian

- Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Nat Cancer Inst.* 2003; 95 (2): 105-112.
- Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, Torri V, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104 (9): 1030-1035.
- Kottemeier HL. Surgical treatment - conservative surgery. In: Gentil F, Junqueira AC (eds). *Ovarian cancer*. New York: Springer Verlag 1968. IUCC monograph series no. 11.
- Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166 (2): 504-511.
- Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk] as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989; 25 (4): 711-720.
- 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. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1248-1259.
- Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician.s specialty on patients. survival. *Cancer.* 1993; 72 (12): 3663-3670.
- Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101 (2): 142-146.
- van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobienska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995; 332 (10): 629-634.
- Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynaecologic Oncology Group study [abstract]. Alexandria (VA): *American Society of Clinical Oncology*; 2002. [cited 3 Sep 2003].
- Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecologic Oncology.* 2009; 115: 334-338.
- Hillner BE, Smith TJ, Christopher E. Hospital and Physician Volume or Specialization and Outcomes in Cancer Treatment: Importance in Quality of Cancer Care Desch. *Journal of Clinical Oncology.* 2000; 18 (11): 2327-2340.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz F.J. Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis *Journal of Clinical Oncology.* *J Clin Oncol.* 2002; 20 (5): 1248-1259.
- du Bois A, Reuss Ar, 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): 1234-1244.

- Zivanovic O, Sima CS, Iasonos A, Hoskins WJ, Pingle PR., Leitao MMM Jr., Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR, Chi DS. The effect of primary cytoreduction on outcomes of patients with FIGO stage IIIC ovarian cancer stratified by the initial tumor burden in the upper abdomen cephalad to the greater omentum. *Gynecologic Oncology*. 2010; 116: 351-357.
- Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. *Gynecologic Oncology*. 2007 ; 105: 801-812.
- Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, Sekaris E, Gross J, Maggard-Gibbons M, Tomlinson JS, Ko Clifford Y. Quality of care in advanced ovarian cancer: The importance of provider specialty. *Gynecologic Oncology*. 2010; 117: 18-22.
- Vernooij F, Witteveen PO, Verweij E, van der Graaf Y, Heintz AP. The impact of hospital type on the efficacy of chemotherapy treatment in ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology*. 2009; 115: 343-348.
- Bruce EH, Smith TJ, Desch CE. Hospital and Physician Volume or Specialization and Outcomes in Cancer Treatment: Importance in Quality of Cancer Care. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18 (11): 2327-2340.
- Bristow RE, Zahurak ML, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK. Impact of surgeon and hospital ovarian cancer surgical case volume on in-hospital mortality and related short-term outcomes. *Gynecologic Oncology*. 2009; 115: 334-338.
- Tangjitgamol S, Manusrivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer (Review)*. The Cochrane Library. 2009, Issue 2.
- Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer*. 1996; 78 (10): 2049-2062.
- Maughan K, Clarke C. The effect of a clinical nurse specialist in gynaecological oncology on quality of life and sexuality. *J Clin Nurs*. 2001; 10 (2): 221-229.
- McArdle JM, George WD, McArdle CS, Smith DC, Moodie AR, Hughson AV, et al. Psychological support for patients undergoing breast cancer surgery: a randomised study. *BMJ*. 1996; 312 (7034): 813-816.
- Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (8): 560-566.
- du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1733-1739.
- Ambler N, Rumsey N, Harcourt D, Khan F, Cawthorn S, Barker J. Specialist nurse counsellor interventions at the time of diagnosis of breast cancer: comparing advocacy with a conventional approach. *J Adv Nurs*. 1999; 29 (2): 445-453.

## 5. Chemioterapia

- Flynn PM, Paul J, Cruickshank DJ, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2002; 86 (3): 354-357.
- Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Maggioni A, Cosio S, Frassi E, LaPresca MT, Fuso L, and Cristofani R. Relationship Between Time Interval From Primary Surgery to the Start of Taxane- Plus Platinum-Based Chemotherapy and Clinical Outcome of Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Retrospective Italian Study. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (4): 751-758.
- NIH Consensus Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow up. 1994; 12 (3): 1-29. [cited 3 Sep 2003]. <http://consensus.nih.gov/1994/1994OvarianCancer096html.htm>
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet.* 2001; 357 (9251): 176-182.
- Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998; 71 (3): 431-436.
- Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol.* 1999; 72 (1): 93-99.
- Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. *Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer* (Review). The Cochrane Library. 2009, Issue 3.
- Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Chemotherapy for advanced ovarian cancer* (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet.* 1998; 352 (9140): 1571-1576.
- Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer* (Review). The Cochrane Library. 2009, Issue 3.
- 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. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (17): 3084-3092.
- Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (1): 106-115.
- 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. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92 (9): 699-708.
- International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet.* 2002; 360 (9332): 505-515.

- 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. *N Engl J Med*. 1996; 334 (1): 1-6.
- West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997; 18 (5): 343-348.
- Stewart L. *Chemotherapy for advanced ovarian cancer* (Review), Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. The Cochrane Library. 2010, Issue 1.
- Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer*. 1989; 59 (4): 650-653.
- Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, Bonazzi C, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (5): 1232-1237.
- 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-OVAR2.2 trial. *Lancet*. 2003; 361 (9375): 2099-2106.
- Jaaback K, Johnson N. *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006, Issue 1.
- ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (6): 2183-2193.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (14): 3312-3322.
- Williams CJ, Simeria I. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996; 335 (26): 1950-1955.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (4): 1001-1007.
- Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, Lele SB, Copeland LJ, Walker J, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynaecologic Oncology Group trial (GOG 172) [abstract]. Alexandria (VA): American Society of Clinical Oncology; 2002. [cited 3 Sep 2003].  
[http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=16&abstractID=803](http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=16&abstractID=803)

- Lutgendorf SK, Anderson B, Rothrock N, Buller RE, Sood AK, Sorosky JI. Quality of life and mood in women receiving extensive chemotherapy for gynecologic cancer. *Cancer*. 2000; 89 (6): 1402-1411.
- Montazeri A, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in patients with ovarian cancer: current state of research. *Support Care Cancer*. 1996; 4 (3): 169-179.
- Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (5): 1266-1274.
- Guidozzi F. Living with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993; 50 (2): 202-207.
- Kornblith AB, Thaler HT, Wong G, Vlamis V, Lepore JM, Loseth DB, et al. Quality of life of women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995; 59 (2): 231-242.
- Carter JR, Chen MD, Fowler JM, Carson LF, Twiggs LB. The effect of prolonged cycles of chemotherapy on quality of life in gynaecologic cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997; 23 (2): 197-203.

## 6. Follow-up

- Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a north Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*. 1996; 7 (4): 361-364.
- Van der Berg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 1990; 1 (4): 301-302.
- Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG, Goldfarb PM. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination - a longitudinal study. *Radiology*. 1999; 211 (2): 519-528.
- Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynaecol Oncol*. 2001; 81 (1): 63-66.
- Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer*. 1994; 70 (2): 363-370.
- Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC Collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol*. 2009; 27: 18s (suppl; abstr 1).
- Rustin GJS, van der Burg MEL, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MKB, Swart AM, MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376 (9747): 1155-1163
- Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau TS. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer*. 1989; 64 (7): 1508-1513.

- Feuer DJ, Broadley KE. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Taylor RH. Laparotomy for obstruction with recurrent tumour. *Br J Surg.* 1985; 72: 327.
- Ketcham AS, Hoyer RC, Pilch YH, Morton DL. Delayed intestinal obstruction following treatment for cancer. *Cancer.* 1970; 25 (2): 406-410.
- Rubin SC, Hoskins WJ, Benjamin I, Lewis JL Jr. Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1989; 34 (1): 16-19.
- van Ooijen B, van der Burg ME, Planting AS, Siersema PD, Wiggers T. Surgical treatment or gastric drainage only for intestinal obstruction in patients with carcinoma of the ovary or peritoneal carcinomatosis of other origin. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176 (5): 469-474.
- Lau PW, Lorentz TG. Results of surgery for malignant bowel obstruction in advanced, unresectable, recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36 (1): 61-64.
- Baines M, Oliver DJ, Carter RL. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. A clinical and pathological study. *Lancet.* 1985; 2 (8462): 990-993.
- Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. Palliative care formulary. 2nd ed. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 2002.
- Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (1): 23-34.
- Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer.* 2001; 9 (4): 223-233.
- Pelham A, Lee MA, Regnard CB. Gabapentin for coeliac plexus pain. *Palliat Med.* 2002; 16(4):355-6.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2000. (SIGN publication no. 44). [cited 4 Sep2003].
- Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat Med.* 1998; 12 (5): 317-332.
- Addington-Hall JM, MacDonald LD, Anderson HR, Chamberlain J, Freeling P, Bland JM, et al. Randomised controlled trial of effects of coordinating care for terminally ill cancer patients. *BMJ.* 1992; 305(6865): 1317-1322.
- Raftery JP, Addington-Hall JM, MacDonald LD, Anderson HR, Bland JM, Chamberlain J, et al. A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of a district co-ordinating service for terminally ill cancer patients. *Palliat Med.* 1996; 10 (2): 151-161.
- Jordhoy MS, Fayers P, Saltnes T, Ahlner-Elmqvist M, Jannert M, Kaasa S. A palliative-care intervention and death at home: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2000; 356 (9233): 888-893.
- Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. *Cancer Pract.* 1998; 6 (1): 39-46.

- Mohide EA, Whelan TJ, Rath D, Gafni A, Willan AR, Czukar D, et al. A randomised trial of two information packages distributed to new cancer patients before their initial appointment at a regional cancer centre. *Br J Cancer*. 1996; 73 (12): 1588-1593.
- Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis CR, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients. views. *BMJ*. 1996; 313 (7059): 724-726.
- Scott JT, Harmsen M, Prictor MJ, Entwistle VA, Sowden AJ, Watt I. Recordings or summaries of consultations for people with cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Brown R, Butow PN, Boyer MJ, Tattersall MH. Promoting patient participation in the cancer consultation: evaluation of a prompt sheet and coaching in question-asking. *Br J Cancer*. 1999; 80 (1-2): 242-248.
- Bruera E, Pituskin E, Calder K, Neumann CM, Hanson J. The addition of an audiocassette recording of a consultation to written recommendations for patients with advanced cancer: A randomized, controlled trial. *Cancer*. 1999; 86 (11): 2420-2425.
- Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer*. 1976; 37 (5): 2359-2372.
- O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol*. 1994; 13 (4): 283-289.
- Robboy SJ, Scully RE. Ovarian teratoma with glial implants on peritoneum: an analysis of 12 cases. *Hum Pathol*. 1970; 1 (4): 643-653.
- Tavassoli FA, Devilee P, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2003. *World Health Organization Classification of Tumours*. Vol. 5.
- Trimble EL. Prospects for improving staging of ovarian cancers. *Lancet*. 2001; 357 (9251): 159-160.
- Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(2):105-12.
- Vang R, Gown AM, Zhao C, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31 (6): 854-869.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001; 357 (9251): 176-182.
- Weir MM, Bell DA, Young RH. Grade 1 peritoneal serous carcinomas: a report of 14 cases and comparison with 7 peritoneal serous psammocarcinomas and 19 peritoneal serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22 (7): 849-862.

# APPENDICE 1.

## Diagnosi istopatologica

### Valutazione macroscopica

- Descrizione della massa tumorale riportando le dimensioni, l'aspetto della superficie di taglio relativamente a colore, presenza o meno di aree necrotiche ed emorragiche se la lesione è solida, se è cistica descrivendone invece il contenuto e annotando l'eventuale presenza sulla superficie interna di macro o microescrescenze.
- Valutazione dell'integrità della lesione la cui capsula può essere intatta o interrotta (quest'ultima situazione può determinare la fuoriuscita di cellule tumorali nella cavità addomino-pelvica).
- Attento esame della superficie esterna ovarica (che può essere liscia o sede di escrescenze, aree emorragiche, aderenze, ecc.) il cui coinvolgimento è importante nella stadiazione della malattia e può influenzarne il trattamento.

Inoltre, nei casi di ovariectomia profilattica nelle pazienti ad alto rischio (storia familiare positiva per neoplasia ovarica e/o mammaria o con mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*) piccoli carcinomi ovarici, potenzialmente ad esito fatale, possono essere presenti sulla superficie ovarica e identificati con accurata ispezione della stessa.

L'esame macroscopico comprende, infine, la descrizione di tutti gli organi o tessuti rimossi (tube, ovaio controlaterale, omento, utero, linfonodi, ecc.).

Il **campionamento** della massa neoplastica deve essere mirato ed estensivo con prelievi multipli (comprendenti tutte le aree rappresentative della neoplasia e suoi rapporti con l'epitelio superficiale ovarico) ed, eventualmente, con sezioni macroscopiche seriate.

Generalmente è raccomandato un prelievo per ogni centimetro della dimensione massima del tumore primitivo, con variazioni in rapporto all'eterogeneità dello stesso: un tumore francamente maligno a struttura omogenea necessita di un minor numero di prelievi rispetto a quello necessario in caso di neoplasia con aspetto macroscopico variegato.

### Raccomandazione

In caso di pezzi operatori con sospetto di tumore *borderline* è raccomandato il campionamento di tutte o quasi tutte le aree tumorali sospette (es. alta complessità cistico-papillare, aree solide) per ridurre l'errore diagnostico di campionamento (**livello di evidenza 3**).<sup>1</sup>

Inoltre, come raccomandazione generale, i tumori sierosi *borderline* richiedono un campionamento estensivo per identificare eventuali *pattern* micropapillari o aree di microinvasione al fine di escludere la presenza di focolai di carcinoma sieroso di basso grado. Simile procedura è da applicare ai tumori

---

<sup>1</sup> Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 3408-3415.

mucinosi (con prelievi da tutte le aree solide eventualmente presenti), ai teratomi solidi e alle neoplasie a cellule germinali maligne.

Nelle pazienti ad alto rischio l'ovaio e la tuba devono essere prelevati in toto ed esaminati con sezioni multiple seriate, anche se macroscopicamente normali. L'esame completo permette di individuare istologicamente lesioni precursori o microcarcinomi iniziali con una frequenza maggiore di circa 4 volte.

Riguardo al campionamento della tuba, si raccomanda di eseguire sezioni parallele lungo l'asse maggiore in corrispondenza dell'estremità fimbriale e infundibulare (secondo protocollo SEE-FIM) e di effettuare tagli trasversali nei restanti tratti tubarici.

In generale si raccomanda di eseguire una sezione da ogni tuba in assenza di neoplasia macroscopica o, se invece presente, sezioni rappresentative della lesione per poterne valutare l'estensione e i rapporti con l'epitelio tubarico.

Nella linfadenectomia tutti i linfonodi isolati e macroscopicamente liberi devono essere inclusi ed esaminati; nei casi di metastasi macroscopiche sono sufficienti sezioni rappresentative.

Per quanto riguarda l'omento sono sufficienti sezioni dalla neoplasia in caso di interessamento macroscopico; quando nessuna lesione è identificabile si devono eseguire prelievi multipli.

Sebbene non vi sia generale consenso circa il numero dei prelievi da effettuare dall'omento macroscopicamente indenne nelle pazienti con tumore sieroso *borderline*, carcinoma sieroso o teratoma immaturo, una raccomandazione generale è quella di eseguire dai 5 ai 10 prelievi.

Prelievi multipli sono richiesti per gli impianti macroscopici omentali (o in altre sedi) nelle pazienti con tumore sieroso *borderline* o teratoma immaturo. Tali impianti possono infatti variare da non invasivi a invasivi o da maturi a immaturi rispettivamente e l'identificazione di un singolo impianto invasivo o immaturo peggiora la prognosi e condiziona la terapia.

Tutte le biopsie peritoneali random o relative a lesioni sospette eseguite per determinare la stadiazione devono essere esaminate in toto.

**Sito(i) di origine della neoplasia:** quando la neoplasia coinvolge sia l'ovaio che la tuba può essere difficile, se non impossibile, determinare l'origine primitiva del tumore. Spesso il tumore predomina nell'ovaio e, per accettata convenzione, si considera come carcinoma di origine ovarica, sebbene vi sia evidenza che almeno alcuni, se non la maggior parte, di tali carcinomi possano originare primitivamente nella tuba. Tuttavia al momento si continua ad attribuire la primitività sulla base del sito della massa dominante.

Tumori che mostrano prevalente coinvolgimento della superficie ovarica in assenza o minimo interessamento del parenchima molto probabilmente sono neoplasie primitive peritoneali o di origine tubarica.

**Ovaio controlaterale:** il termine si riferisce all'ovaio non dominante che può essere libero dalla neoplasia o coinvolto in modo focale. In quest'ultimo caso può trattarsi di un tumore primitivo o metastatico indipendente dall'ovaio dominante. L'origine metastatica è sostanziata dagli stessi criteri utili nella diagnostica differenziale fra tumore primitivo e secondario (noduli multipli, impianti superficiali e invasioni vascolari ilari supportano l'ipotesi di un'origine secondaria).

**Classificazione neoplasie ovariche:** attualmente ampiamente accettata e utilizzata è la terminologia e classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO).

Schematicamente le neoplasie ovariche primitive possono essere suddivise in tre grandi gruppi.

***Tumori dell'epitelio superficiale*** con i loro sottotipi istologici:

- tumori sierosi
- tumori mucinosi
- tumori endometrioidi
- tumori a cellule chiare
- tumori misti mesodermici/carcinosarcomi
- tumori a cellule transizionali (inclusi i tumori di Brenner)
- tumori epiteliali misti
- tumori squamosi
- tumori indifferenziati

***Tumori a cellule germinali:***

- disgerminoma
- carcinoma embrionario
- tumore del seno endodermico (*yolk sac*)
- teratoma (maturo, immaturo, monodermico)
- corioncarcinoma
- tumori germinali misti

***Tumori stromali dei cordoni sessuali:***

- fibroma/fibrotecoma
- tumore a cellule della granulosa
- tumore a cellule di Sertoli/Leydig
- altri

**Neoplasie a istotipi misti:** si usa il termine di "carcinoma misto" quando due o più diversi istotipi (epiteliali o germinali) sono presenti in una neoplasia rappresentando il 10% di essa.

In questi casi nel referto istopatologico si riportano le componenti istologiche presenti e le loro relative proporzioni, che possono essere prognosticamente importanti, *ma non ci sono evidenze sul miglior metodo di categorizzare queste forme e il loro significato clinico.*

È raccomandato classificare i tumori ad alto grado istologicamente ambigui come "carcinomi inclassificabili/istotipo non definibile".

La maggior parte delle neoplasie sono di tipo epiteliale e a loro volta suddivisibili in:

- **benigne** (cistoadenomi o cistoadenofibromi quando la componente stromale fibromatosa è ben rappresentata) prive di atipie citologiche e architetturali;
- **borderline** (o a basso grado di malignità o "tumore proliferante atipico") caratterizzati morfologicamente da atipie citonucleari lievi-moderate e complessità architetturale senza franca invasione distruttiva dello stroma o crescita di tipo confluyente;
- **maligne** associate a severe atipie citologiche, maggiore attività proliferativa epiteliale e a franca invasione infiltrativa stromale o di tipo confluyente.

**Definizione di carcinoma microinvasivo:** uno o più focolai il maggiore dei quali non supera i 10 mm<sup>2</sup> oppure non superiore a 3 mm di asse maggiore.

### Raccomandazione

È raccomandabile usare il termine "alto grado di proliferazione" in alternativa a "carcinoma *in situ*-intraepiteliale" nei tumori mucinosi qualora non siano identificabili chiari aspetti di invasione stromale e se sono presenti più di 4 strati ghiandolari con marcata atipia nucleare (**livello di evidenza 4**).<sup>2</sup>

## Grado istologico delle neoplasie ovariche epiteliali

Esistono diversi sistemi utilizzati per la determinazione del grado della neoplasia che tengono variamente conto di alcuni criteri morfologici quali il *pattern* architetturale, il grado di atipia nucleare e l'attività mitotica.

Alcuni, come quello WHO, comprendono i tre gradi di differenziazione G1, G2 e G3 (rispettivamente: neoplasia bene, moderatamente e poco differenziata).

Malpica e coll. hanno proposto un sistema che suddivide i carcinomi sierosi in basso e alto grado (sulla base del grado di atipia nucleare e secondariamente dell'attività mitotica). Tale criterio classificativo appare semplice e anche più facilmente riproducibile tra i patologici.

Lo Universal Grading System è stato recentemente proposto e, sebbene esso mostri alcuni limiti, sembra essere il più riproducibile. Il grado istologico è effettuato usando un sistema di *score* come segue:

Architettura	Score
Prevalentemente ghiandolare	1
Prevalentemente papillare	2
Prevalentemente solido	3

---

<sup>2</sup> Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 139-52.

### **Pleomorfismo nucleare**

Lieve	1
Moderato	2
Alto	3

### **Attività mitotica nelle aree cellulate più attive (x10/HPF-1HPF = 0.345 mm<sup>2</sup>)**

0-3/mm <sup>2</sup>	1
4-8/mm <sup>2</sup>	2
>8/mm <sup>2</sup>	3

### **Somma finale score**

3-5	Grado 1
6-7	Grado 2
8-9	Grado 3

### **Raccomandazione**

A fronte di carcinoma invasivo è raccomandato l'uso dello Universal Grading System che mostrerebbe un buon potere prognostico predittivo sia per tipo che per stadio (**livello di evidenza 3**).<sup>3</sup>

**NB. Per il carcinoma a cellule chiare e il carcinoma a cellule transizionali NON si effettua la graduazione.**

Di regola nei carcinomi epiteliali sono valutate sia le caratteristiche architetture che quelle nucleari.

Nei tumori sierosi l'estensione dell'architettura ghiandolare e/o la formazione di papille in rapporto alla quantità di aree solide, oltre ovviamente al grado di maturazione nucleare, presenta buona correlazione con le forme a basso e ad alto grado.

Nei tumori mucinosi il punto critico maggiore riguarda la loro assegnazione alla categoria *borderline* oppure a quella dei carcinomi. Vi sono neoplasie che mancano di ovvia invasione stromale ma le cui ghiandole e cisti sono bordate da epitelio francamente maligno; queste sono designate come "tumore *borderline* con carcinoma intraepiteliale" e appaiono avere una eccellente prognosi, seppur lievemente peggiore rispetto quella di un *borderline* puro.

Per le forme endometrioidi si utilizza il sistema a tre gradi della FIGO analogamente a quanto avviene nei tumori uterini, sulla base della percentuale della componente ghiandolare rispetto alla crescita solida. Una maggiore atipia nucleare, indipendentemente dall'architettura, fa aumentare di un grado la neoplasia.

---

<sup>3</sup> Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer*. 1998; 82: 893-901.

Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*. 2000; 19: 7-15.

Le neoplasie a cellule chiare e a cellule transizionali sono in generale tutte ad alto grado.

Le forme squamose pure dell'ovaio sono molto rare e si graduano analogamente alle altre sedi.

Per quanto riguarda le **neoplasie germinali**, il teratoma immaturo è la sola neoplasia maligna germinale a essere graduata. Il *grading* si basa sulla quantità di tessuto immaturo/embrionale presente, quasi sempre rappresentato da tessuto neuroectodermico.

Il sistema adottato prevede 3 gradi (G1: tessuto immaturo occupante meno di un campo a basso ingrandimento (LPF) in ogni sezione; G2: tessuto immaturo occupante più di uno ma meno di 4 LPF; G3: almeno 4 LPF).

Recentemente è stato proposto da alcuni esperti un sistema a due gradi (basso verso alto grado).

Negli impianti associati al teratoma immaturo è importante valutare la presenza di tessuto immaturo, tipicamente tessuto gliale (gliomatosi peritoneale).

La maggior parte dei ginecopatologi non effettua la graduazione dei tumori a cellule granulose poiché considera lo stadio come il parametro prognosticamente più importante.

## Impianti

Nei tumori *borderline* sierosi e mucinosi di tipo endocervicale (sieromucinosi) gli impianti si dividono in due principali categorie:

- impianti non invasivi. Essi sono suddivisi in epiteliali e desmoplastici e associati a prognosi favorevole;
- impianti invasivi associati a scarsa prognosi.

## Raccomandazione

Per la valutazione prognostica è raccomandabile la definizione dello stadio patologico durante l'intervento chirurgico, assieme alla sottoclassificazione in malattia extraovarica con la distinzione di impianti non invasivi *versus* impianti invasivi (**livello di evidenza 3**).<sup>4</sup>

Nel caso di tumori *borderline* mucinosi associati a Pseudomyxoma Peritonei il grado di atipia citologico-architetturale delle cellule mucinose presenti nel contesto del muco e/o negli impianti si è dimostrato fortemente correlato alla prognosi. È quindi raccomandata la segnalazione della categoria sulla base dell'atipia in considerazione della somiglianza dei depositi peritoneali a un epitelio mucinoso benigno o *borderline* (adenomucinosi peritoneale) o carcinomatoso (carcinomatosi mucinosa peritoneale).

---

<sup>4</sup> Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000; 31: 539-57.

Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000; 19:7-15.

## Stadiazione patologica

Lo stadio patologico della malattia ovarica rappresenta il parametro prognostico più importante e valuta l'estensione anatomica della neoplasia primitiva dopo rimozione chirurgica. Il sistema di *staging* è quello pTNM e FIGO.

## Esame intraoperatorio

L'esame patologico intraoperatorio è di valore diagnostico nei casi in cui la decisione e la gestione clinica possono essere sostanzialmente modificati sulla base del dato patologico (tipo istologico, grado, ecc.).

Specifiche raccomandazioni intraoperatorie includono:

- rimozione dell'appendice vermiforme in tutti i casi di tumori mucinosi e in particolare di Pseudomyxoma Peritonei;
- biopsia endometriale se la scelta è di tipo conservativo nei tumori endometrioidi di ogni grado di differenziazione;
- attento esame intraoperatorio del grosso intestino-cieco nel caso di diagnosi di carcinoma ovarico mucinoso.

Errori potenziali al congelatore sono:

- misclassificazione basata su similarità dell'aspetto (es. carcinoma mucinoso primitivo simile a carcinoma mucinoso metastatico; carcinoide metastatico simile a tumore di Brenner; mesotelioma simile a carcinoma sieroso di superficie);
- sottostima dei limiti della valutazione intraoperatoria macroscopica e/o del campionamento intraoperatorio (es. un focolaio invasivo può essere focale e identificato dopo fissazione e sezioni multiple del pezzo chirurgico - tumori sierosi, mucinosi, endometrioidi).

Nella maggioranza dei casi l'esame intraoperatorio è in grado di distinguere un tumore benigno da un tumore *borderline* o da un carcinoma. Il clinico deve essere consapevole, tuttavia, di come il campionamento definitivo possa essere correlato a una sottostima o sovrastima, sia del tipo che del grado istologico.

L'accuratezza diagnostica dell'esame intraoperatorio è mostrata nella tabella seguente.

	<b>Tumori benigni</b>	<b>Tumori <i>borderline</i></b>	<b>Tumori maligni</b>
Sensibilità (%)	93-98	61-84	84-98
PPV (%)	92	62-65	98-100

**Esame intraoperatorio: alta accuratezza diagnostica (vicina al 100%),** tuttavia strettamente **dipendente dall'esperienza dell'operatore** (meglio se patologo dedicato alla patologia ginecologica).

## Referto

Il referto patologico deve comprendere:

- tipo istologico del tumore;
- grado istologico del tumore compreso lo *score*;
- presenza di microinvasione / interessamento capsula o superficie ovarica;
- presenza e tipo di impianti;
- interessamento neoplastico di altre strutture (tuba, linfonodi, sierosa uterina, ecc).

## Appendice 2. *Staging*

### Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico

- I** Tumore limitato alle ovaie.
- IA** Tumore limitato a un ovaio, assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra.
- IB** Tumore limitato a entrambe le ovaie; assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra.
- IC** Tumore limitato a una o entrambe le ovaie, ma con rottura capsulare; tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale.
- II** Tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.
- IIA** Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.
- IIB** Estensione ad altri tessuti pelvici.
- IIC** Tumore allo stadio IIA o IIB, ma con rottura capsulare, tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale.
- III** Tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione peritoneale extrapelvica e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi; tumore limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentata al piccolo intestino o all'omento; metastasi sulla superficie epatica.
- IIIA** Tumore apparentemente limitato alla pelvi con linfonodi negativi, ma con diffusione microscopica istologicamente documentata sulle superfici addominali peritoneali.
- IIIB** Tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con impianti istologicamente documentati di diametro non superiore a 2 cm sulle superfici addominali peritoneali, linfonodi negativi.
- IIIC** Impianti addominali di diametro superiore a 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi.
- IV** Tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con metastasi a distanza; esame citologico positivo dell'eventuale versamento pleurico; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

