



Linee guida

TUMORI DELL'OVAIO

Edizione 2016



Coordinatore	Pierfranco Conte	Oncologia Medica 2 - I.O.V. - Padova
Segretario	Roberto Sabbatini	Oncologia Medica, AOU Policlinico di Modena
Estensori	Angiolo Gadducci	Ginecologia Oncologica - Azienda Universitaria Ospedaliera Pisana – Pisa
	Ketta Lorusso	Unità Operativa di Ginecologia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano
	Sandro Pignata	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori - Napoli
	Giovanni Scambia	Ginecologia Oncologica - Policlinico Universitario Gemelli - Roma
Revisori	Paolo Scollo	SIOG Dip. Materno-Infantile - Azienda Ospedaliera Cannizzaro - Catania
	Roberto Sorio	Oncologia Medica - C. R. O. IRCCS - Aviano

Indice

1. Introduzione	6
2. Dati epidemiologici	6
2.1 Neoplasie epiteliali	6
3. Fattori di rischio ed eziologia	7
3.1 Fattori genetici familiari	7
3.2 Fattori endocrini	8
3.3 Fattori ambientali	9
3.4 Nuove ipotesi patogenetiche	9
4. Fattori prognostici	10
4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia	10
4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia	11
5. Istopatologia e caratterizzazione biologica	11
6. Screening	16
7. Diagnosi e stadiazione	17
7.1 Inquadramento diagnostico	17
7.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico	18
8. Terapia chirurgica	19
8.1 Terapia chirurgica: citoriduzione chirurgica primaria	19
8.2 Terapia Chirurgica: citoriduzione chirurgica d'intervallo	22
8.3 Terapia chirurgica: citoriduzione della malattia in recidiva	22
9. Terapia medica	24
9.1 Terapia medica adiuvante: Stadio I e II secondo FIGO	24
9.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO	25
9.3 Terapia di II linea	28
10. Tumori a basso grado di malignità (borderline)	30
11. Tumori dell'ovaio	31
12. Figure	35
13. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	40
14. Bibliografia	53

Formulazione dei quesiti e delle raccomandazioni SIGN

La formulazione del quesito sul quale si andrà a porre la raccomandazione clinica non dovrebbe essere generico (del tipo: “qual è il ruolo di xxx nel trattamento...”), bensì aderente alla strutturazione P.I.C.O. e cioè:

“**Nei pazienti con** (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.).....
il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito).....
è suscettibile di impiego in alternativa a..... (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)?”

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi / metanalisi...) a sostegno della raccomandazione viene valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso è stato condotto: il *Livello di Evidenza* viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. I livelli di evidenza dovranno essere precisati (e riportati nel testo) solo per le evidenze (studi) che sostengono la raccomandazione clinica e che contribuiscono a formare il giudizio della Qualità delle Evidenze SIGN.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* viene quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

1. Introduzione

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

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

2. Dati epidemiologici

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

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

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

2.1 Neoplasie epiteliali

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

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati. L'incidenza varia nelle diverse regioni, con tassi più elevati in Europa e Nord America, e tassi più bassi in Asia ed Africa; e varia con le fasce d'età mostrando un'incidenza in crescita dopo i 40 anni con un picco fra 50 e 70 anni. I fattori di rischio sono la nulliparità, l'infertilità, la prima gravidanza in età superiore ai 35 anni di età, l'età, la razza, l'obesità, l'esposizione al talco, la terapia sostitutiva ormonale a base di estrogeni, un pregresso tumore mammario, endometriale o colico oppure una storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio. Molti autori hanno riportato un aumentato rischio di carcinoma ovarico in donne con endometriosi e soprattutto in quelle con una storia clinica di lunga durata (>10 anni) e diagnosi prima dei 30 anni di età ([3-6]. Un recente studio di coorte danese, che ha analizzato 45,790 pazienti con diagnosi clinica di endometriosi tra il 1977 e il 2012, ha riportato che queste .donne avevano un SIR (standardized incidence ratio) di 1.34 (95% CI=1.16-1.55) di sviluppare questa neoplasia [7]. Il rischio era particolarmente elevato per gli istotipi endometriode (SIR =1.64; 95% CI=1.09-2.37) e a cellule chiare (SIR= 3.64; 95% CI= 2.36-5.38).

La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica. Pattern familiari o ereditari si riscontrano in circa il 10% delle neoplasie maligne epiteliali. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoide (HNPCC) di tipo II. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2, e sono in realtà varianti fenotipiche della stessa mutazione genetica.

Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1.8%, ma sale al 20-60% tra le donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2.

L'incidenza di questa malattia nei paesi industrializzati è in aumento, intorno a 17 casi su 100.000 per anno con una mortalità di 12/100.000 per anno; nel 60-70% dei casi esordisce in fase avanzata. Nel solo 2002, secondo i dati ISTAT, in Italia le morti per carcinoma ovarico sono state oltre 2800.

Secondo il registro tumori AIRTUM; una donna su 74 si ammala di tumore ovarico nell'arco della vita e una su 104 muore per questa neoplasia. Il numero di tumori ovarici stimati per 2011, il 2020 ed il 2030 in Italia, assumendo che i tassi età specifici siano costanti nel tempo, sono rispettivamente di 4770, 5339, e 5756. La prevalenza di questa neoplasia è rimasta stabile negli ultimi decenni intorno al 2%, mentre la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 38% nel 1990 -1994 al 41% nel 2000-2004.

3. Fattori di rischio ed eziologia

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

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

Più di recente, per i tumori sierosi di alto grado si ipotizza che il tumore origini da una lesione precancerosa (STIC) localizzata nella tuba.

4 La fimbria tubarica è esposta allo stress ossidativo indotto dal ferro derivato dalla lisi dei globuli rossi durante la mestruazione retrograda (ipotesi della "mestruazione incessante"). I processi di ossido-riduzione del ferro (Fe^{3+} - Fe^{2+}) generano specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species [ROS]), che causano perossidazione lipidica, rotture delle eliche del DNA, attivazione di oncogeni e inibizione di geni oncosoppressori ([8, 9]). Anche i tumori a cellule chiare e gli endometrioidi sembrerebbero connessi al meccanismo della mestruazione retrograda, con cellule progenitrici provenienti dall'utero (vedi paragrafo 3.4)

3.1 Fattori genetici familiari

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

La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%)[10-12] e nelle pazienti platino-sensibili (30-40%). Inoltre, circa il 25% delle portatrici di variante patogenetica BRCA hanno una diagnosi di carcinoma ovarico ad un'età superiore ai 60 anni ([10, 13-16])

Le sindromi genetiche individuate sono:

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

3.2 Fattori endocrini

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

L'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla durata di assunzione. Nella analisi della Bertal, che ha esaminato retrospettivamente 45 studi epidemiologici comprendenti 23.257 donne con carcinoma ovarico e 87.303 controlli, il rischio relativo di questa neoplasia era 0.78 (IC 95% = 0.73–0.83), 0.64 (IC 95% , 0.59–0.69), 0.56 (95%IC= 0.50–0.62) e 0.42 (IC=95%=0.36–0.49), a seconda che la durata di utilizzo della pillola fosse, rispettivamente, di 1-4 anni, 5-9 anni, 10-14 anni, e di 15 o più anni [17]. La riduzione del rischio persiste anche dopo 20 o 30 anni dalla sospensione della pillola. I contraccettivi orali hanno un effetto protettivo nei confronti della carcinogenesi ovarica anche nelle donne con mutazioni del geni BRCA1-2 ([18, 19]).

È interessante sottolineare che questo effetto protettivo è stato riportato anche in donne portatrici di mutazione BRCA1/2.

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

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

Anche i dati inerenti la terapia ormonale sostitutiva e l'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali [20].

Recenti studi su ampie casistiche sembrerebbero evidenziare che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare l'incidenza di carcinoma ovarico [21-23]. Ad esempio uno studio di coorte danese condotto su 909,946 donne tra 50 e 79 anni ha riscontrato 2681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha calcolato che, rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le *current users* avevano un rischio relativo [RR] per i tumori ovarici di 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) e per i carcinomi ovarici di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58) [23]. Tuttavia il rischio diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 (IC 95% = 1.02-1.46) dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28) dopo 2-4 anni, 0.72 (IC 95% = 0.50-1.05) dopo 4-6 anni e 0.63 (IC 95% = 0.41-0.96) dopo più di 6 anni. Alcuni autori hanno suggerito che il rischio di carcinoma ovarico è aumentato maggiormente nelle donne in trattamento con estrogeni da soli o con terapia estrogeno-progestinica sequenziale rispetto a quelle che assumono terapia estrogeno-progestinica combinata continua [22, 24]. Un recente studio di coorte statunitense condotto su 54.436 donne in postmenopausa sembra confermare l'effetto protettivo dei progestinici sulla carcinogenesi ovarica. Rispetto alle donne che non avevano mai assunto ormoni, le "current users" di estrogeni da soli avevano un raddoppiamento del rischio di questa neoplasia (RR = 2.07, IC 95% = 1.50-2.85,) mentre le "past users" di soli estrogeni mostravano solo un modesto e non significativo incremento del rischio oncogeno. Viceversa né "le current" né le "past users" di estrogeni + progestinici avevano una aumentata di incidenza di carcinoma ovarico [25].

Tuttavia, la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva a pazienti già trattati per carcinoma ovarico non influenza negativamente la prognosi [26-28]

L'uso della terapia ormonale sostitutiva per un breve periodo migliora la qualità di vita e non peggiora l'outcome clinico delle donne portatrici di mutazione di BRCA sottoposte ad ovaro-salpingectomia profilattica senza storia personale di carcinoma della mammella ([29, 30]).

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET, è ancora incerto se l'uso di gonadotropine e/o clomifene citrato sia associato ad un aumento di neoplasie ovariche [31-33]. Lavori di alcuni anni fa che riportavano un significativo incremento di incidenza non sono stati confermati da più recenti studi. D'altro canto l'inclusione sia di forme invasive che di forme borderline, le differenze nei protocolli utilizzati per l'induzione della ovulazione, i relativamente brevi periodi di follow-up, la bassa potenza statistica, e la mancanza di correzione per fattori confondenti in molti studi non consentono di trarre conclusioni definitive su questo argomento. [34-36]

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

3.3 Fattori ambientali

E' stata descritta un'associazione con l'esposizione di asbesto e talco, con l'abuso di alcol, l'obesità e una dieta ricca di grassi, mentre la caffeina non sembra avere alcuna rilevanza.. Secondo un recente studio dell'Ovarian Cancer Cohort Study comprendente 5584 carcinomi invasivi dell'ovaio, il fumo di sigaretta si associava ad un aumentato rischio di tumori mucinosi (RR = 1.26, 95% CI= 1.08-1.46) e ad un diminuito rischio di tumori a cellule chiare (RR= 0.72; 95%CI = 0.55-0.94) [37]. L'eterogenea associazione dei fattori di rischio con i diversi istotipi sottolinea l'importanza di condurre studi etiologici distinti per le differenti varianti istologiche di carcinoma ovarico

3.4 Nuove ipotesi patogenetiche

Non sono state identificate nell'ovaio lesioni morfologiche che possano rappresentare precursori del carcinoma, e attualmente si ritiene che sia i tumori di tipo I sia quelli di tipo II originino da cellule di derivazione extra-ovarica che si impiantano secondariamente sulla gonade. [38]

Il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadico dell'ovaio e del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (serous tubal intraepithelial carcinoma [STIC]) spesso in corrispondenza della fimbria. [39] Questa lesione può rappresentare il precursore del carcinoma sieroso di alto grado sia nelle donne con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 sia nelle donne prive di tali mutazioni. La fimbria tubarica e' in stretto contatto con la superficie della gonade al momento della ovulazione, ed e' pertanto possibile che cellule epiteliali tubariche, distaccatesi dalla fimbria, si impiantino nell'ovaio. Lo STIC mostra iper-espressione della proteina p53 analogamente al carcinoma sieroso di alto grado. Il distacco di cellule dall'epitelio tubarico potrebbe spiegare anche lo sviluppo della endosalpingiosi, una lesione frequentemente associata a tumori sierosi di basso grado. Pertanto si ritiene attualmente che il carcinoma sieroso dell'ovaio sia di basso che di alto grado non derivi dall'epitelio superficiale dell'ovaio ma dall'epitelio tubarico. Il carcinoma endometrioidale ed il carcinoma a cellule chiare sono correlati con l'endometriosi e verosimilmente si sviluppano da tessuto endometriale veicolato in sede ectopica per mestruazione retrograda. [38]

L'endometriosi atipica e' un precursore dei sottotipi di carcinoma ovarico associati con l'endometriosi, ossia del carcinoma endometrioidale e del carcinoma a cellule chiare [40]. ARID1A codifica la proteina nucleare BAF250a coinvolta nel rimodellamento della cromatina, e mutazioni di ARID1A sono state trovate nel 30-50% dei carcinomi endometrioidi e a cellule chiare. La perdita della proteina BAF250a nell'endometriosi atipica sembra rappresentare un evento precoce nella genesi di queste neoplasie. L'espressione di BAF250a puo' pertanto essere considerata un biomarcatore del rischio di sviluppare un carcinoma in donne con endometriosi atipica.

I tumori mucinosi ed i tumori di Brenner potrebbero derivare attraverso un processo di metaplasia da foci di cellule epiteliali transizionali in prossimità della giunzione tubo-peritoneale

Questi nuovi concetti di carcinogenesi ovarica, se da un lato rendono ancora più complesse le problematiche dello screening di questa neoplasia, potrebbero modificare l'approccio preventivo nelle donne a rischio eredo-familiare. Se l'epitelio tubarico e' la fonte di origine dei tumori sierosi che rappresentano le neoplasie ovariche più frequenti, la chirurgia profilattica nelle donne a rischio potrebbe limitarsi alla salpingectomia bilaterale con conservazione delle gonadi e quindi con preservazione sia della funzione endocrina sia della fertilità, seppur con l'ausilio di tecniche di procreazione assistita.

Bisogna ricordare tuttavia che la ovaro-salpingectomia bilaterale prima dei 40 anni e' in grado di ridurre anche l'incidenza del carcinoma mammario. Alcuni autori considerano la possibilità di una salpingectomia profilattica intorno ai 35-40 anni

con l'intento di dilazionare l'ovariectomia in età più avanzate in donne portatrici di mutazioni di BRCA. [41]

In ogni caso studi clinici controllati randomizzati sono necessari per verificare la validità della salpingectomia profilattica nel ridurre l'incidenza del carcinoma ovarico. [42]

4. Fattori prognostici

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

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

Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. [43]

4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono [44]:

- Grado di differenziazione: il grado istologico è il fattore prognostico più importante nello stadio I;
- Sottostadio (con particolare attenzione alla rottura, soprattutto pre-operatoria, della cisti);
- Età del paziente;
- Sottotipo istologico (indifferenziato → prognosi peggiore);
- Crescita extracapsulare;
- Ascite.

Meno importanti:

- Presenza di strette aderenze, dimensioni tumorali, ploidia del DNA, performance status.

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

PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)

- Stadio IA o IB, grado 1-2.

(Sopravvivenza a 5 anni > 90 %).

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)

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

In un studio retrospettivo condotto su 95 pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale ad alto rischio, il livello di CA 125 al termine dei sei cicli di chemioterapia adiuvante con taxolo + carboplatino e' risultato essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da progressione. A 5 anni, che era 83.3 % nelle pazienti con CA125 sierico < 12 u/ml versus 37.5% in quelle con valori antigenici piu' elevati (hazards ratio [HR]=10.567; p<0.001). [45]

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

Recenti studi hanno suggerito che l'espressione di alcuni microRNA (mi-RNA) ha una rilevanza prognostica in questo setting clinico. In particolare, il miR-200c sembra essere un predittore indipendente di recidiva nella malattia in I stadio. [46].

4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- L'istotipo mucinoso, nella maggior parte dei casi la diagnosi è posta in stadio iniziale (stadio Ia); nei casi però di malattia in stadio avanzato spesso questo istotipo è associato a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino [47];
- Istotipo a cellule chiare, rappresenta meno del 5% delle neoplasie ovariche maligne ed è caratterizzato da una diagnosi in stadio iniziale, da una ridotta sensibilità ai trattamenti con platino ed una prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico;
- Residuo di malattia dopo chirurgia primaria (debulking subottimale)[48];
- Livelli sierici di CA125. Dopo exeresi chirurgica radicale la emivita del CA125 è di circa sei giorni.

La persistenza di livelli superiori la norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. [49] Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con valori i più bassi di nadir più bassi hanno una prognosi migliore. [50]

In uno studio condotto nell'Illinois su 351 pazienti con carcinoma ovarico, non è stata trovata alcuna differenza razziale nella distribuzione per stadio alla diagnosi o in altre caratteristiche tumorali. Tuttavia, dopo correzione per le comuni variabili prognostiche, l'HR per il rischio di morte da carcinoma ovarico era 2.2 nelle donne di colore rispetto alle bianche, il che può essere in gran parte attribuito a cause sociali. [51]

Donne BRCA- mutate con carcinoma ovarico hanno una prognosi migliore delle donne con carcinoma ovarico non ereditario. La deficienza di ricombinazione omologa è stata osservata non soltanto nelle pazienti con carcinoma ovarico con mutazioni germline di *BRCA1* o *BRCA2*, ma anche in quelle con mutazioni somatiche *BRCA1* o *BRCA2*, silenziamento epigenetico di *BRCA1*, o perdita di funzione di altri geni, quali *RAD51*, ataxia telangiectasia mutated protein (*ATM*), ataxia telangiectasia mutated and RAD3 related-protein(*ATR*) [52, 53]. Queste pazienti hanno un fenotipo "BRCAness" che è simile a quello delle pazienti con mutazioni germinali di *BRCA1* o *BRCA2*, e comprende istologia sierosa, elevate percentuali di risposta alla prima e alle successive linee di terapia a base di platino, lunghi intervalli di tempo tra le recidive, e migliore OS [10, 54-56]. La presenza di un tale profilo BRCAness identifica un sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico sporadico a prognosi migliore, e con una ottima responsività al platino e agli agenti PARP inibitori. [57] Lo studio di fase II ARIEL2 ha esaminato un algoritmo basato sulla stato mutazionale del BRCA e sulla perdita di eterozigotità (genome-wide loss of heterozygosity [LOH]) per predire la sensibilità al PARP inibitore rucaparib in una serie di 206 pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino- sensibile, sieroso o endometrioidale di alto grado.

Le percentuali di risposta al rucaparib (600 mg due volte al giorno) erano 69% per i tumori BRCA-mutati, 39% per i tumori con *BRCA* wild-type ed elevata LOH e 11% per i tumori con *BRCA* wild-type e bassa LOH ($p < 0.0001$) [58]. Secondo un recente studio la prognosi del carcinoma ovarico nelle donne con sindrome di Lynch è migliore di quella delle donne, sempre con carcinoma ovarico, ma con mutazioni dei geni BRCA o della popolazione generale. Ciò può essere dovuto alla elevata percentuale di tumori in I-II stadio alla diagnosi (> 80%) nelle donne con sindrome di Lynch. [59]

Uno studio di coorte del gruppo MITO ha identificato 35 miRNA predittivi del rischio di progressione o recidiva e li ha utilizzati per creare un modello prognostico detto MiROvaR. Questo test si è rivelato capace di classificare le pazienti in un gruppo ad alto rischio di recidiva (89 pazienti; PFS mediana = 18 mesi) ed un gruppo a basso rischio (90 pazienti; PFS mediana = 38 mesi, HR = 1.85, 95% CI = 1.29-2.64), Il MiROvaR merita di essere ulteriormente studiato [60].

5. Istopatologia e caratterizzazione biologica

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

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

Tabella A - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE (modificata da WHO, 2002)	
•	Maligni
	Tumore di Brenner maligno
	Carcinoma a cellule transizionali
Tumori a cellule squamose	
•	Maligni
	Carcinoma a cellule squamose
Tumori epiteliali misti	
•	Benigni
•	Borderline
•	Maligni
Tumori indifferenziati	
•	Maligni
	Carcinoma indifferenziato
	Adenocarcinoma NOS
TUMORI DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI	
Tumori della granulosa e stremali	
•	Tumore a cellule della granulosa
	Tumore a cellule della granulosa giovanile
	Tumore a cellule della granulosa dell'adulto
•	Tumori del gruppo fibroma-tecoma
	Tecoma
	Tecoma tipico
	Tecoma luteinizzato
	Fibroma
	Fibroma cellulato
	Fibrosarcoma
	Tumore stromale sclerosante
	Tumori non classificabili
Tumori a cellule del Sertoli-Leydig	
•	Tumori a cellule del Sertoli-Leydig
	Tumori ad elevato grado di differenziazione
	Tumori a medio grado di differenziazione
	Tumori a scarso grado di differenziazione
	Tumori a cellule del Sertoli-Leydig con elementi eterologhi
	Tumori a cellule del Sertoli-Leydig variante retiforme
	Tumori a cellule del Sertoli
Tumori dei cordoni sessuali misti o inclassificabili	
Tumori a cellule steroidee	
TUMORI A CELLULE GERMINALI	
Tumori a cellule germinali immature	
•	Disgerminoma
•	Carcinoma embrionale
•	Coriocarcinoma
•	Tumore del sacco vitellino (Yolk sac tumour)
•	Teratoma immaturo
Tumori a cellule germinali mature	
•	Teratoma maturo cistico

**Tabella A - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE
(modificata da WHO, 2002)**

• Teratoma maturo cistico con trasformazione maligna (carcinoma squamoso)
TUMORI METASTATICI

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

E' stato proposto recentemente un modello dualistico per la patogenesi del carcinoma ovarico che viene suddiviso in due categorie denominate tipo I e tipo II. [38, 61-63]

I tumori di tipo I comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometrioidico di basso grado, il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma mucinoso ed il tumore di Brenner. Queste neoplasie hanno in genere un decorso clinico indolente, sono diagnosticate spesso in stadio iniziale, presentano raramente mutazioni del gene p53, e sono geneticamente stabili. Ogni variante istologica ha un distinto profilo molecolare, con mutazioni di diversi geni coinvolti in differenti vie di trasduzione del segnale, quali KRAS, BRAF, CTNNB1, PTEN, PIK3CA e ARID1A.

Secondo uno studio condotto su microarray tissutali di 130 casi di carcinoma a cellule chiare dell'ovaio, la perdita di espressione di ARID1A si associa ad una peggiore PFS e ad una peggiore OS, mentre l'elevata espressione di HNF-1 β (Hepatocyte nuclear factor-1 β) correla con una buona prognosi e l'espressione di PIK3CA non ha alcun impatto sulla OS [64].

I tumori di tipo II, che rappresentano il 75% dei casi, comprendono il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometrioidico di alto grado, il carcinoma indifferenziato ed il carcinosarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico molto aggressivo, sono spesso in stadio avanzato alla diagnosi, hanno una mutazione del gene p53 nell'80% dei casi e sono geneticamente instabili. Non di rado queste neoplasie, anche se sporadiche e non ereditarie, hanno un deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa (*homologous recombination* [HR]) essenziali per la riparazione del DNA.

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

Tra i fattori prognostici, uno dei più studiati è rappresentato dall'angiogenesi. L'importanza della formazione di nuovi vasi nella progressione tumorale è stata sottolineata da studi che hanno mostrato come il potenziale angiogenetico sia correlato a cattiva prognosi. La valutazione quantitativa della microdensità vascolare del tumore è stata studiata in diverse neoplasie solide, ed anche nel carcinoma ovarico, e correlata con l'evoluzione clinica. Inoltre fra i markers dell'angiogenesi, il "vascular endothelial growth factor" (VEGF), che ha capacità di stimolare la proliferazione di cellule endoteliali in vitro e che possiede attività angiogenetica in vivo, quando è iper-espresso dalle cellule del tumore risulta correlato con una evoluzione sfavorevole. In particolare, in un recente studio l'espressione del VEGF-C e' risultato essere una variabile prognostica indipendente sfavorevole per la sopravvivenza libera da progressione. [65] Tali dati sperimentali sostengono l'impiego di farmaci VEGF inibitori per sopprimere la neoangiogenesi tumorale. D'altro canto i recenti studi clinici randomizzati GOG 218, ICON 7 e OCEANS, confermano il beneficio clinico dell'aggiunta del bevacizumab al trattamento chemioterapico sia di prima linea che di seconda linea nel carcinoma ovarico.

Il Cancer Genome Atlas [TCGA] project ha valutato l'espressione di RNA messaggero (mRNA) expression, l'espressione di mi-RNA, la metilazione del promotore ed il numero di copie del DNA in 489 carcinomi sierosi di alto grado dell'ovaio, e le sequenze del DNA degli esoni dai geni codificanti in 316 di questi tumori. [53] Questa analisi ha evidenziato quattro sottotipi, denominati immunoreattivo, differenziato, proliferativo e mesenchimale. [66] Hanno rianalizzato i campioni tissutali inclusi in paraffina da 380

pazienti arruolate nel trial ICON 7, e hanno osservato che le pazienti con carcinoma sieroso di sottotipo mesenchimale avevano il più grande beneficio dall'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia, con un miglioramento

della PFS mediana di 9.5 mesi (25.5 versus 16.0 mesi), mentre i sottotipi differenziato, immunoreattivo e proliferativo avevano un miglioramento della PFS mediana, rispettivamente, di soli 5.8 mesi (19.4 versus 13.6 mesi), 3.4 mesi (17.9 versus 14.6 mesi), and 3.2 mesi (21.5 versus 18.3 mesi).

In un subset di 284 carcinomi sierosi di alto grado inclusi nello studio ICON 7, Gourley e coll [67]. Hanno identificato un'altra firma molecolare, in grado di identificare sottogruppi di tumori a diversa prognosi e a diversa risposta al bevacizumab.

Tra i fattori prognostici del carcinoma ovarico occorre sottolineare il ruolo dell'espressione dell'enzima ciclo-ossigenasi-2 (COX-2). [68] La produzione di COX-2 è stimolata da agenti quali citochine infiammatorie, e fattori di crescita. Dati recenti suggeriscono inoltre il ruolo di COX-2 nel processo dell'angiogenesi: l'espressione di COX-2 è correlata con la produzione di VEGF, la migrazione di cellule endoteliali e la formazione di reti vascolari. Studi recenti hanno mostrato come anche nelle malignità ovariche, l'angiogenesi sia strettamente correlata alla iper-espressione di COX-2 e che entrambi siano più espressi nelle pazienti con carcinoma ovarico con bassa sopravvivenza, rispetto alle pazienti che mostrano una lunga sopravvivenza.

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

Molte evidenze scientifiche hanno confermato il ruolo determinante della proteina p21 nel modulare l'azione della p53 bloccando il ciclo cellulare e favorendo l'apoptosi indotta da agenti genotossici. La positività immunohistochimica per tale proteina, in cellule di tumore ovarico, sembra correlare con una migliore prognosi. La presenza di inattivazione dell'inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti p16 in tessuti carcinomatosi ovarici è stata da alcuni autori associata a ridotta risposta alla chemioterapia e a prognosi sfavorevole. [69-72] Ad esempio l'analisi immunohistochimica dei campioni chirurgici di 300 pazienti arruolate in uno studio randomizzato del gruppo AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) ha dimostrato che le donne con tumore p16 negativo avevano una sopravvivenza peggiore all'analisi multivariata (OR= 2.41, IC 95% = 1.30-4.46, p=0.009). [72]

La *human telomerase reverse transcriptase* (hTERT) rappresenta la subunità catalitica del complesso enzimatico telomerasi, che sintetizza le sequenze di DNA terminale che vanno perdute durante la mitosi. Indagini immunohistochimiche hanno evidenziato una moderata-forte colorazione nucleare per h-TERT in circa l'85% dei carcinomi sierosi ovarici. Una elevata espressione di hTERT è stata da alcuni correlata ad una miglior risposta a chemioterapia a base di platino. Tuttavia il significato prognostico dell'hTERT nel carcinoma ovarico è ancora incerto. [73]

In uno studio condotto su pazienti con carcinoma ovarico sieroso di alto grado in stadio III, l'espressione del miR-181a e della proteina fosforilata Smad2 erano più elevate nei tumori recidivanti quando confrontati con i rispettivi tumori primari [74]. Alti livelli di miR-181a e Smad2 si associavano ad un outcome clinico peggiore. È stato ipotizzato che il miR-181a promuova la transizione epiteliomesenchimale mediata dal TGF- β , facilitando lo sviluppo di clono chemio-resistenti. L'analisi concomitante della proteina Smad2 fosforilata e del miR-181a-5p nei campioni chirurgici potrebbe essere in grado di identificare pazienti con carcinoma sieroso ovarico a prognosi sfavorevole e con scarsa probabilità di risposta alla chemioterapia a base di platino [75].

Recentemente sono usciti molti lavori sul significato prognostico di altri fattori biologici, quali l'espressione tissutale dell'Insulin-like growth factor 2 (IGF-2), [76] del c-myc (46), dell'ERCC1 (enzima implicato nel meccanismo del nucleotide excision repair), [77] del trop-2 (antigene di superficie cellulare espresso in maniera differenziale nelle cellule carcinomatose ovariche sierose rispetto alle cellule epiteliali ovariche normali) [78] e del CD157 (molecola della superficie cellulare che regola la diapedesi dei leucociti durante il processo infiammatorio). Questi biomarcatori attualmente sono oggetto di ricerca e non hanno ancora una rilevanza nella pratica clinica.

Prospettive future per il management delle pazienti con carcinoma ovarico possono essere riassunte nei seguenti punti: 1) studio di fattori prognostici bio-molecolari su serie di casi omogenei, 2) caratterizzazione fenotipica del singolo caso, 3) terapia modulata alle caratteristiche molecolari del singolo tumore (target therapy). [79]

Ad esempio i futuri trial clinici sul trattamento del carcinoma ovarico dovrebbero stratificare le pazienti sulla base delle caratteristiche morfologiche e molecolari. Infatti i farmaci chemioterapici classici, attivi nei confronti dei tumori di tipo II rapidamente proliferanti, potrebbero essere meno efficaci nei tumori di tipo I che sono a crescita assai più lenta e che pertanto necessitano di approcci terapeutici innovativi. Ad esempio gli inibitori di MEK potrebbero essere utilizzati nel trattamento dei carcinomi sierosi di basso grado, che presentano spesso mutazione di RAS o BRAF. [80] Lo stato mutazionale di KRAS potrebbe essere utilizzato per la selezione di pazienti con carcinoma ovarico mucinoso che potrebbero beneficiare di una terapia con agenti anti Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR], in analogia con l'esperienza del carcinoma colo-rettale e del carcinoma polmonare non a piccole cellule. [81, 82].

6. Screening

Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce. In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del Ca125. E' noto però quanto sia limitato il valore predittivo di queste indagini: il valore predittivo positivo del CA125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa alla valutazione ecografica della pelvi. E' per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale. [83]

Un recente trial multicentrico statunitense ha reclutato 78.216 donne di età compresa tra 55 e 74 anni, che sono state randomizzate in un gruppo sottoposto a screening annuale con dosaggio del CA125 per 6 anni e con ecografia transvaginale per 4 anni ed in un gruppo di controllo non sottoposto a screening. Dopo un follow-up superiore a 13 anni, e' stato diagnosticato un carcinoma ovarico in 212 donne sottoposte a screening e in 176 donne di controllo con un rischio relativo di 1.21 (IC 95% = 0.99-1.54). Le morti per carcinoma ovarico sono state 118 nelle prime e 100 nelle seconde, con un rischio relativo di 1.18 (IC 95% = 0.91-1.54). Delle 3285 donne sottoposte a chirurgia per un esame falso positivo, 166 hanno avuto almeno una complicanza grave. Secondo questo studio, pertanto, lo screening del carcinoma ovarico basato sul CA125 e sulla ecografia trans-vaginale non riduce la mortalità per questa neoplasia nella popolazione generale, e può causare inoltre una incidenza non trascurabile di morbidità iatrogena per interventi chirurgici non necessari. [84]

Le misurazioni seriate nel tempo del CA 125 sono piu' affidabili di un singolo valore dell'antigene al di sopra di un valore di cut-off nello screening del carcinoma ovarico. [85] Dalla curva di regressione lineare del log CA 125, può essere calcolato con un particolare algoritmo il rischio di carcinoma ovarico (risk of ovarian cancer [ROC]). E' attualmente in corso uno studio randomizzato inglese denominato United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), che ha randomizzato 202 638 donne in postmenopausa a sottoporsi a nessuno screening ovvero a screening annuale con dosaggio del CA 125 interpretato secondo l'algoritmo ROC con il ricorso all'ecografia trans-vaginale come esame di secondo livello (screening multimodale) ovvero a screening annuale con la sola ecografia trans-vaginale (screening ultrasonografico). L'obiettivo primario dello studio e' valutare l'impatto dello screening sulla mortalità da carcinoma ovarico. [86]

Secondo un recente studio, il dosaggio combinato di sei biomarcatori, la leptina, la prolattina, la osteopontina, l'insulin-like growth factor II (IGF-II), il macrophage inhibitory factor (MIF) e il CA125 avrebbe una sensibilità del 95.3% ed una specificità del 99.4% per il carcinoma ovarico, assai superiore a quella del Ca125 da solo. Il dosaggio di questo panel di antigeni (OVALiFE test) dovrebbe essere valutato nello screening di pazienti ad alto rischio per questa neoplasia, quali ad esempio quelle con familiarità

positiva per carcinoma ovarico o per carcinoma mammario, specie se al di sotto di 50 anni, o quelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2 o appartenenti a famiglie con sindrome di Lynch 2. [87]

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

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

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

7. Diagnosi e stadiazione

7.1 Inquadramento diagnostico

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

Nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzino:

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

Si rendono necessarie ulteriori indagini quali principalmente:

- L'accurata raccolta dei dati anamnestici;
- Ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore; dosaggio dei marcatori sierici (CA125 e HE-4 eventualmente associato al dosaggio del CEA e del CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica).

Se il sospetto clinico è confermato la paziente deve essere sottoposta ad intervento chirurgico previa esecuzione dell'RxTorace. Altri esami quali la TC addome-pelvi con mezzo di contrasto, pur non essendo indispensabili, possono completare la valutazione preoperatoria della malattia potendo dare indicazioni sulle difficoltà tecniche che il chirurgo si troverà ad affrontare nel corso dell'intervento (interessamento del retroperitoneo, del diaframma ecc).

La PET/TC sembra rappresentare una tecnica di imaging più accurata della TC solo nella stadiazione prechirurgica e nella pianificazione terapeutica del carcinoma ovarico in casi in cui sia dubbia la valutazione della citoriducibilità. [87]

In un recente lavoro Italiano, la PET/TC ha dimostrato una sensibilità ed una specificità del 78% e 68%, rispettivamente, nella stadiazione pre-operatoria di questa neoplasia. L'integrazione della PET/TC con la laparoscopia potrebbe essere utile per identificare le pazienti con più elevata probabilità di citoriduzione chirurgica primaria ottimale. [88]

In caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (T. di Krukenberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici quali una rettoscopia, una cistoscopia o una gastroscopia.

La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa. Un nuovo antigene tumorale sierico, detto *Human epididymal secretory protein* (HE4), sembra offrire promettenti risultati nella diagnosi differenziale delle tumefazioni annessiali. [89, 90]

Questo marcatore sembra avere una sensibilità per il carcinoma ovarico superiore a quella del Ca125 soprattutto nelle stadi iniziali.

Sono auspicabili studi prospettici multicentrici che valutino l'utilità del dosaggio di HE4 in aggiunta a quello del CA 125 nella diagnostica delle masse pelviche.

Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie). [91] La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi che alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione anatomica della malattia.

Un up-date dello studio clinico randomizzato ACTION con un follow-up mediano di 10.1 anni ha confermato l'importanza della stadiazione chirurgica intensiva nel carcinoma ovarico apparentemente iniziale. [92]

Secondo l'analisi Cochrane di 5 studi randomizzati arruolanti complessivamente 1277 pazienti con carcinoma ovarico iniziale, vi è una forte evidenza che una stadiazione chirurgica ottimale possa identificare soggetti con scarso o nessun beneficio dall'aggiunta di una chemioterapia adiuvante. [93]

7.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.
 - Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio (capsula integra) o ad una tuba di falloppio; assenza di tumore sulla superficie dell' ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale
 - Stadio IB :Tumore limitato ad entrambe le ovaie (capsule integra) o a entrambe le tube di falloppio; assenza di tumore sulla superficie delle ovaio o delle tube di falloppio; assenza di cellule maligne nel ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.
 - Stadio IC Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di falloppio , con una dei seguenti caratteristiche ;
 - IC1- Rottura intraoperatoria (spilling) della capsula
 - IC2. Capsula rotta prima dell' intervento o presenza di tumore sulla superficie dell' ovaio e/a della tuba
 - IC3. Cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.
- Stadio II:** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie e/o le tube con estensione pelvica o carcinoma peritoneale primitivo Tumore.
 - Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube e/o alle ovaie .
 - Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali .
- **Stadio III:** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube, o carcinoma peritoneale primitivo, con diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo fuori dalla pelvi e/o metastasi ai linfonodi retro-peritoneali
 - IIIA1. Soltanto linfonodi retro-peritoneali positivi (dimostrati citologicamente o istologicamente)
 - IIIA1(i) Metastasi con diametro massimo fino a 1 cm
 - IIIA1(ii). Metastasi con diametro massimo maggiore di 1 cm
 - IIIA2: Metastasi peritoneali microscopiche extra-pelviche, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali
 - IIIB . Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali.
 - IIIC. Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo superiore a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali (inclusa l' estensione del tumore alla capsula del fegato e della milza ,senza interessamento parenchimale dell' uno o dell' altro organo)

- Stadio IV:** Metastasi a distanze, con esclusione delle metastasi peritoneali
 Stadio IVA: Diffusione pleurica con citologia positiva
 Stadio IVB. Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale) Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases
 [94]

Alcuni autori classificano in II stadio un carcinoma ovarico in I stadio patologico che presenta estese aderenze, anche se le linee guida FIGO su questo argomento non sono chiare e i dati in letteratura sono molto scarsi. Tuttavia un recente studio retrospettivo suggerisce di non sovrastadiare queste pazienti. Infatti, la sopravvivenza a 5 anni era significativamente migliore nelle donne con stadio I con estese adenze rispetto a quella delle donne con diffusione pelvica extra-ovarica di malattia (II stadio patologico). [95]

8. Terapia chirurgica

8.1 Terapia chirurgica: citoriduzione chirurgica primaria

L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia. Evidenziata una massa ovarica sospetta, si procede al prelievo del liquido peritoneale o lavaggio peritoneale (minimo 250 cc), alla rimozione della neoformazione cercando di evitarne la rottura/spillage e all'invio all'anatomopatologo per l'esame al congelatore. Se la diagnosi è di neoplasia maligna si procede alla stadiazione chirurgica intensiva.

Talvolta il ginecologo oncologo si trova di fronte ad una diagnosi incidentale di carcinoma ovarico in cui lo stadio di malattia viene valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, mentre la letteratura è abbastanza concorde rispetto alla necessità di una ristadiatione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia.

La chirurgia del carcinoma ovarico è essenzialmente una chirurgia laparotomica; la tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoriducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo che in caso di inoperabilità della paziente, le consenta un precoce inizio del trattamento chemioterapico [96, 97].

Oggi ormai si è concordi nel sconsigliare la procedura di "second look", ossia la valutazione chirurgica dopo chemioterapia, nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Se la diagnosi è di neoplasia maligna si procede alla stadiazione chirurgica intensiva [92]	Positiva forte
B	Nel caso in cui lo stadio di malattia venisse valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, potrebbe esserci la necessità di una ristadiatione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	la tecnica laparoscopica può trovare applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoriducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo che in caso di inoperabilità della paziente, le consenta un precoce inizio del trattamento chemioterapico	Positiva debole
A	La procedura di "second look" nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi non deve essere presa in considerazione	Negativa forte

• STADI INIZIALI

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

Una revisione della letteratura effettuata ha evidenziato come non esistano sufficienti dati per raccomandare l'approccio laparoscopico piuttosto che l'approccio laparotomico nella chirurgia iniziale; infatti i dati, pur dimostrando un tasso di degenza e di complicanze post-operatorie inferiori nell'approccio laparoscopico, necessitano di ulteriori conferme e di follow-up più lunghi sia per verificarne la valenza prognostica sia per validarne l'utilizzo routinario nella pratica clinica (**Livello di Evidenza 2+**) neoplastiche [98, 99].

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

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

La linfadenectomia è attualmente raccomandabile negli stadi iniziali e nei trattamenti conservativi.

In pazienti giovani e desiderose di prole, in presenza di carcinoma ovarico in stadio apparentemente iniziale (IA G1-2 non a cellule chiare) è possibile un atteggiamento conservativo con preservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale. Si deve procedere in questi casi ad un'accurata esplorazione dell'ovaio residuo (su cui si possono eseguire biopsie superficiali su aree sospette) e ad un'isteroscopia con biopsia endometriale o ad un esame frazionato della cavità uterina (la cui positività permette di classificare in stadio IIA un tumore apparentemente confinato alla gonade). È sconsigliata la biopsia a cuneo dell'ovaio contro laterale macroscopicamente sano, per il rischio di indurre una sterilità su base meccanica. Nei casi di carcinoma endometriode dell'ovaio, l'isteroscopia o l'esame frazionato della cavità uterina possono anche evidenziare l'eventuale presenza di un carcinoma sincro dell'endometrio. [100]

La chirurgia conservativa deve comunque associarsi ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con malattia in stadio iniziale, la chirurgia conservativa deve associarsi ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale.	Positiva forte

• STADI AVANZATI

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

Le procedure da eseguire comprendono sempre:

- L'isterectomia totale extra fasciale con annessectomia bilaterale;
- Omentectomia totale;
- Appendicectomia;
- Asportazione di linfonodi pelvici e aortici solo se aumentati di volume;
- Asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

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

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno definitivamente confermato che il residuo tumore post chirurgico è un fattore prognostico indipendente. [48, 101] La sopravvivenza globale e libera da malattia di queste pazienti è direttamente correlata alla quantità di tumore residuo dopo l'intervento chirurgico. La definizione di debulking ottimale è stata cambiata diverse volte negli ultimi venti anni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a nessun residuo tumorale. Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico (**Livello di evidenza 1++**).

Il ruolo della chirurgia di prima istanza è stato tuttavia recentemente messo in discussione da due studi clinici randomizzati i quali evidenziano una non-inferiorità di un trattamento neoadiuvante seguito da chirurgia di intervallo rispetto ad una chirurgia primaria [102, 103] (**Livello di evidenza 1++**).

Ciononostante, tali studi faticano ancor oggi a trovare applicazione clinica sistematica in considerazione dei notevoli bias di selezione delle popolazioni in oggetto, non ultimo il basso tasso di debulking completo, l'elevata percentuale di pazienti con scarso performance status iniziale e l'eterogeneità dell'expertise chirurgica dei centri partecipanti. Oggi, inoltre, ulteriori studi evidenziano come anche la diffusione tumorale intra-addominale iniziale possa giocare un ruolo determinante costituendo un fattore prognostico indipendente, persino dal residuo tumore post-chirurgico ottenuto [104, 105] (**Livello di evidenza 2+**).

In quest'ottica si attendono i risultati conclusivi dello SCORPION trial, uno studio clinico prospettico randomizzato che confronta la chirurgia primaria vs. la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo solo nei carcinomi ovarici avanzati ad alta diffusione tumorale intra-addominale valutata con uno score laparoscopico [96].

La linfoadenectomia sistematica pelvica e lombo aortica sistematica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa, infatti evidenzia un numero di metastasi linfonodale superiore rispetto al campionamento (22% vs 9% secondo un recente studio randomizzato italiano), mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico. Infatti un recente studio clinico randomizzato ha evidenziato che le pazienti sottoposte a linfoadenectomia radicale sistematica hanno un prolungamento significativo del tempo alla progressione di malattia, senza però alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale. [106] (**Livello di evidenza 1+**).

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

8.2 Terapia Chirurgica: citoriduzione chirurgica d'intervallo

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

In passato uno studio randomizzato dell'EORTC aveva concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo 2-3 cicli di chemioterapia a base di platino era in grado di aumentare la sopravvivenza. [107] Al contrario lo studio GOG 152 non aveva mostrato un vantaggio nel praticare una chirurgia di intervallo nelle pazienti sottoposte a citoriduzione non ottimale. [108]

In questo ambito sono stati recentemente pubblicati due studi randomizzati di fase III (EORTC-55971 e CHORUS trial) che non evidenziano sostanziali vantaggi in termini di OS e PFS tra chirurgia primaria e chirurgia di intervallo a parità di residuo tumore post-chirurgico. Tuttavia i notevoli bias degli studi in oggetto, tra cui principalmente la bassa percentuale di citoriduzioni ottimali riportate nonché l'eterogeneità del background chirurgico dei centri coinvolti, rendono difficile trarre conclusioni definitive. [102, 103].

Inoltre una recente metanalisi ha evidenziato come non ci siano evidenze esaustive nel determinare se la chirurgia di intervallo migliori o riduca la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoriduzione primaria. La chirurgia di intervallo sembrerebbe mostrare un beneficio solo nelle pazienti in cui la chirurgia primaria non sia stata effettuata da un ginecologo oncologo o sia stata poco estesa. [109]. In questo contesto, si attendono i risultati definitivi dello SCORPION trial uno studio prospettico randomizzato che ha confrontato il ruolo della chirurgia primaria vs. la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo solo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato ad alta disseminazione intra-addominale di malattia valutata con uno score laparoscopico. I dati preliminari, in termini di complicanze peri-operatorie e di qualità di vita, sono a favore della chirurgia di intervallo [96]. Pertanto, se i dati sulla sopravvivenza non dovessero mostrare un vantaggio statisticamente significativo a carico della chirurgia primaria, la terapia neoadiuvante potrebbe diventare l'approccio primario in questo subset di pazienti. Per tali motivi, l'approccio chirurgico primario è ancora considerato il trattamento di scelta, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato ASA o quando la disseminazione intra-addominale iniziale di malattia è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale [102, 103].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Negli stadi avanzati, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato ASA, o quando la disseminazione tumorale è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale, l'approccio chirurgico primario dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

8.3 Terapia chirurgica: citoriduzione della malattia in recidiva

Il ruolo della chirurgia nella recidiva di malattia è complesso e tutt'ora non del tutto definito. Le tre principali indicazioni alla chirurgia possono includere probabilmente l'alleviamento dell'ostruzione intestinale in casi selezionati, il debulking del tumore nelle pazienti che presentano recidiva platino-sensibile, e la rimozione dei singoli siti di malattia che sono sintomatici o a crescita lenta. È attualmente in corso uno studio multicentrico randomizzato tedesco (AGO-OVAR DESKTOP 3) sull'efficacia del trattamento chirurgico nel carcinoma ovarico recidivante. Alcuni autori inoltre, propongono di associare alla chirurgia secondaria con assenza di residuo tumorale macroscopico, una chemioipertermia intraperitoneale, con infusione di chemioterapico ad alta temperatura (41.5°C).

Questo approccio va ancora oggi considerato sperimentale; è attualmente in corso uno studio italiano prospettico multicentrico randomizzato sull'efficacia della chemio ipertermia intraoperatoria quando associata a chirurgia secondaria con residuo tumore ottimale in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile (Protocol ID: HORSE; NCT01539785).

Chemioterapia neoadiuvante

La riduzione del volume tumorale residuo ha il vantaggio di comportare una maggiore penetrabilità nella cellula dei chemioterapici, aumentare la risposta al trattamento mediante la sincronizzazione dei processi di divisione cellulare delle micro metastasi e ridurre il numero di cicli necessari ad eradicare la malattia residua, prevenendo l'insorgenza di fenomeni di chemioresistenza. Da una metanalisi di 81 studi effettuata da Bristow su 6.885 pazienti è emerso un' incremento del 5.5% della sopravvivenza mediana proporzionale all' aumento del 10% del numero di citoriduzioni ottimali. Nei casi avanzati, sottoposti a citoriduzione sub-ottimale o inoperabili è possibile prendere in considerazione la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. [48] Nel 1995 sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico randomizzato del Gynecological Cancer Cooperative Group (GCG) dell'EORTC che mostrano come una chirurgia d'intervallo dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza (75). Tali dati, tuttavia, non sono stati confermati da un successivo studio del GOG. [108] Un altro studi, trial dell'EORTC, ha arruolato 718 pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIc e IV, randomizzate a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia vs chirurgia citoriduttiva primaria seguita da chemioterapia. Non si sono osservati vantaggi aggiuntivi in termini di PFS (12 mesi in entrambi i bracci) ed OS (29 vs 30 mesi) nel gruppo di pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante in confronto all'approccio standard. [44] L'esito di questi studi suggerisce che in pazienti non citoriducibili in prima istanza possono giovare della chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia. Più recenti sono i risultati del trial CHORUS. [110] . Si tratta di un studio randomizzato di fase 3, di non inferiorità, condotto in 87 centri tra Regno Unito e Nuova Zelanda in cui sono state arruolate 552 pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV. Le pazienti erano randomizzate a ricevere una chirurgia primaria seguita da chemioterapia (platino-based) o 3 cicli di chemioterapia primaria, chirurgia d'intervallo e 3 ulteriori cicli di chemioterapia: endpoint primario la sopravvivenza globale. Risultati: nelle pazienti in stadio III e IV la chemioterapia primaria si è dimostrata non inferiore alla chirurgia primaria (24.1 mesi vs 22.6 mesi; HR 0.87 (95% CI 0.72-1.05) (**Livello di evidenza I+**)

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p><i>Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio IIIc-IV a prognosi più sfavorevole la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere considerata una opzione terapeutica</i></p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 14).</i></p>	Positiva debole

9. Terapia medica

9.1 Terapia medica adiuvante: Stadio I e II secondo FIGO

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

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

Da analisi multivariate delle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori ovarici epiteliali, sono stati identificati quali fattori prognostici indipendenti: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura intraoperatoria della capsula ovarica), l'età della paziente, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato) e la presenza di ascite. Da uno studio di Vergote e collet al. condotto in donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale il grading, seguito dalla rottura capsulare pre o intra-chirurgica, la bilateralità del tumore e l'età sono risultati i fattori prognostici maggiormente correlati alla sopravvivenza libera da progressione. [44] Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica le pazienti con carcinoma ovarico iniziale sono suddivise in tre differenti categorie di rischio. Sono generalmente ritenute a basso rischio le pazienti in stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. [111] (**Livello di evidenza 1++**). Le pazienti con malattia in stadio FIGO Ia-Ib moderatamente differenziata appartengono al rischio intermedio. I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic-II o sono ritenute ad alto rischio, in quanto associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante. [111] (**Livello di evidenza 1++**)

Rientrano in questo gruppo le pazienti con rottura intraoperatoria della neoplasia in addome.

Due ampi studi internazionali ICON-1 e ACTION [111], hanno randomizzato, dopo chirurgia primaria, pazienti con malattia in stadio iniziale alla semplice osservazione ovvero ad un trattamento chemioterapico adiuvante con regimi a base di platino per 4-6 cicli. I risultati hanno mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore delle pazienti sottoposte a chemioterapia (circa il 7% a 5 anni), particolarmente evidente nel sottogruppo non sottoposto a chirurgia stadiativa ottimale (**Livello di evidenza 1++**).

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 single agent per 4-6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5/paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, sebbene non esistano studi di confronto tra i due schemi. Quanto al numero di somministrazioni, in uno studio randomizzato (GOG 157) è emerso un vantaggio solo in termini di disease free survival per le pazienti sottoposte a 6 cicli di trattamento con carboplatino e taxolo rispetto ai soli 3 cicli, senza un reale beneficio in termini di overall survival. [112] (**Livello di evidenza 1+**). Questo studio tuttavia non era dimensionato per mostrare differenze in termini di overall Survival. Il vantaggio a favore dei 6 cicli rispetto a 3 è emerso maggiormente in analisi di sottogruppo per le pazienti con istotipo sieroso papillare di alto grado. [113] (**Livello di evidenza 1-**). Tuttavia è da sottolineare il rischio di bias legato al fatto che l'analisi di sottogruppo non era pre-pianificata.

Futuri studi mirati all'individuazione di biomarcatori molecolari e genetici che consentano una migliore definizione delle classi di rischio negli stadi precoci, riusciranno a puntualizzare il ruolo della chemioterapia adiuvante in questi pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti in stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia (risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrano un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante).	Positiva forte
A	I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic-II dovrebbero essere considerati per un trattamento chemioterapico adiuvante.	Positiva forte
B	Il numero di cicli di carboplatino e taxolo da prendere in prima considerazione è sei.	Positiva forte
A	Nelle pazienti con malattia in stadio iniziale e stadiate chirurgicamente in maniera non ottimale dovrebbe essere considerata la chemioterapia adiuvante.	Positiva forte

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

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

Al momento, lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni). La scelta di tale regime terapeutico è frutto dei risultati ottenuti nel tempo da numerosi studi clinici che hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia contenete taxolo e la pari efficacia degli schemi con carboplatino rispetto al cisplatino. (GOG 111, GOG 114, GOG 158 ed AGO OV.10). [114-117](**Livello di evidenza 1++**).

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Numerosi sforzi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per migliorare la efficacia della chemioterapia di I linea. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco, l'utilizzo di nuove doppiette o la modifica del timing del trattamento. I benefici ipotizzati dell'aggiunta di un terzo farmaco non cross-resistente (gemcitabina, topotecan) alla combinazione carboplatino/paclitaxel sono stati smentiti dai risultati dello studio del Gynecologic Cancer Intergroup (GOG 182-ICON 5, Studio canadese, Studio AGO) che hanno confermato carboplatino e taxolo come trattamento standard. [118-120] (**Livello di evidenza 1++**).

La sostituzione del paclitaxel con un farmaco alternativo non ha mostrato vantaggi in termini di PFS e OS alla luce dei risultati dello studio MITO 2 che ha valutato la sostituzione del paclitaxel con la doxorubicina liposomiale peghilata [121] e di quelli dello studio scozzese SCOTROC con sostituzione del paclitaxel con il docetaxel nella schedula standard. (90).[122] (**Livello di evidenza 1++**). Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità o per fattori di rischio per neurotossicità-neuropatia diabetica o alcolica o per rifiuto dell'alopecia) il regime carboplatino/doxorubicina liposomiale può essere proposto come valida alternativa. [121] (**Livello di evidenza 1+**). Il livello di evidenza 1+ si giustifica, in questo caso, con il disegno dello studio MITO2 che ha testato la doxorubicina liposomiale era di superiorità e non di non inferiorità.

Uno studio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) ha messo a confronto schedule convenzionali tri settimanali di carboplatino e taxolo a regimi "dose dense" settimanali di paclitaxel associati a carboplatino ogni 3 settimane. I dati mostrano, pur in assenza di nette variazioni in termini di risposta, una marcata differenza in sopravvivenza libera da progressione (13 mesi di vantaggio) e di overall survival a 3 anni a favore dello schema settimanale rispetto al braccio di controllo [123] da notare la maggior incidenza di tossicità, specie ematologica, nel braccio settimanale probabilmente dovuta all'incremento dose del 30% di paclitaxel (**Livello di evidenza 1-**). Tale studio non ha modificato lo standard di terapia in quanto si ritiene che la popolazione giapponese sia sostanzialmente differente da quella occidentale.

I risultati dello studio MITO7, pubblicati di recente su Lancet Oncology, non hanno confermato i dati dello studio Giapponese sebbene lo studio italiano abbia utilizzato una schedula settimanale di entrambi i farmaci, carboplatino e taxolo (da sottolineare la miglior tolleranza dello schema settimanale, proponibile quindi in una popolazione di pazienti più fragili. [124] Anche lo studio GOG 262 che ha testato la schedula di chemioterapia con paclitaxel settimanale nella popolazione americana non ha potuto confermare i dati giapponesi [125]. La schedula trisettimnale resta pertanto lo standard.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIb e IV sec. FIGO), la combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni) dovrebbe essere presa in considerazione.	Positiva forte
B	Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) i regimi con carboplatino associato a doxorubicina liposomiale o docetaxel possono essere considerati come valida alternativa	Positiva debole

Un'altra strategia emersa al fine migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale che offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici, minimizzando gli effetti sistemici. Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio nell'uso del cisplatino intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica in termini di sopravvivenza globale con un HR di 0,76 (GOG104/SWOG) ed una riduzione del rischio relativo di progressione pari a 0.78 nello studio GOG114 ed a 0.73 nel GOG172 (92) (**Livello di evidenza 1-**). I risultati ottenuti dallo studio GOG 172 in PFS (23,8 vs 18,3 mesi) ed OS (65,6 vs 49,7 mesi) hanno indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione ottimale. Un recente update degli studi GOG 114 e 172 ha dimostrato, su oltre 870 pazienti randomizzate, un vantaggio significativo in sopravvivenza globale a 10 anni (mediana 61,8 versus 51,4, HR 0.77) a favore della terapia intraperitoneale. Questo è il vantaggio in sopravvivenza più significativo mai riportato in studi sul carcinoma ovarico [126]. Una survey condotta nell'ambito del National Comprehensive Cancer Network ha evidenziato che solamente circa il 50% delle paziente potenzialmente eleggibili viene trattata con chemioterapia intraperitoneale e conferma che la chemioterapia intraperitoneale, rispetto a quella endovenosa, produce un significativo vantaggio in sopravvivenza a 3 anni (3y OS HR 0.68) Il tema della chemioterapia intraperitoneale resta però controverso. Al congresso SGOG 2016, Walker J ha presentato i risultati dello studio GOIG 252 che confrontava la terapia endovenosa con quella endoperitoneale, in associazione a bevacizumab. In questo studio, che ha arruolato oltre 1500 pazienti, contrariamente ai 3 trials randomizzati precedenti, nessun vantaggio è stato osservato a favore della terapia endoperitoneale. Tenuto conto anche di questo risultato e delle maggiori tossicità osservate, la chemioterapia intraperitoneale deve essere considerata una opzione terapeutica da discutere con le pazienti. Ulteriori studi sono in corso per ridurre la tossicità somministrando carboplatino al posto del cisplatino o dosi ridotte di cisplatino.

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere presa in considerazione	Positiva debole

Il primo farmaco biologico che è stato aggiunto alla terapia di I linea del carcinoma ovarico avanzato è il bevacizumab. Nei due studi randomizzati (GOG218 e ICON7) la chemioterapia standard con carboplatino e taxolo è stata confrontata con la stessa chemioterapia con somministrazione concomitante di bevacizumab seguita da mantenimento con solo bevacizumab, mostrando un incremento statisticamente significativo della progression free survival (12.7 vs 18.2 mesi nello studio GOG 218 e 16.0 vs 18.3 nello studio ICON7). Nei due studi sono stati usati periodi diversi di trattamento (15 mesi vs 12 mesi) e dosi diverse di bevacizumab (15 mg/kg vs 7.5 mg/kg). [128, 129] Un'analisi *post.hoc* dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28.8 vs 36.6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a cattiva prognosi (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia; popolazione analoga a quella arruolata nello studio GOG 218. [128]

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

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione	Positiva debole
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

9.2.1 Terapia medica nello stadio avanzato: chemioterapia di mantenimento-consolidamento

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

I risultati di uno studio randomizzato condotto dal GOG hanno mostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a soli 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. [130, 131] Tuttavia il paclitaxel non è raccomandato come terapia di mantenimento (**Livello di evidenza 1+**). Il principale bias di questo studio è che è stato interrotto prematuramente sulla base di un'analisi ad interim che non ha consentito di osservare differenze in termini di OS a fronte di un inaccettabile tossicità. Lo studio non ha dimostrato un incremento significativo della sopravvivenza globale delle pazienti trattate con paclitaxel in mantenimento a fronte di una notevole tossicità. I risultati dello studio italiano After 6 non hanno confermato i dati dello studio GOG. [132] Altre esperienze derivate da studi clinici di fase III non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale. [133-136] (**Livello di evidenza 1++**)

Anche l'impiego di farmaci come gli anticorpi monoclonali anti Ca 125 non sembra essere associato ad un vantaggio clinico. A questa conclusione portano due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/taxolo, nei quali il mantenimento con anticorpo monoclonale (oregovomab o abagovomab) non ha fornito alcun vantaggio clinico in progression free survival e overall survival. [137, 138]

Due studi hanno valutato come mantenimento l'inibitore del recettore dell'EGF erlotinib [139] o l'antiangiogenetico pazopanib (studio AGO OV16). I risultati dello studio AGO OV16, mostrano un vantaggio in termini di PFS (5.7 mesi) per i pazienti che abbiano ricevuto il pazopanib. [140]

In conclusione la terapia di mantenimento/consolidamento con chemioterapia è da ritenersi sperimentale e quindi non è raccomandata nella pratica clinica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Il paclitaxel non deve essere preso in considerazione come terapia di mantenimento	Negativa forte
B	Nelle pazienti in stadio avanzato di malattia non deve essere presa in considerazione una terapia di consolidamento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale.	Negativa forte

9.3 Terapia di II linea

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

L'istologia sierosa, la presenza della mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI). Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con il PFI. Le pazienti recidivate si distinguono in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). (110,111).

La correlazione tra risposta e PFI è stata dimostrata anche per altre chemioterapie non a base di platino (topotecan, doxorubicina liposomiale)

Il test di BRCA è raccomandato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso, non border-line, in quanto oltre a rappresentare uno strumento di prevenzione, può essere di aiuto nella programmazione terapeutica.

Nelle **pazienti refrattarie e resistenti** la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, la gemcitabina, il taxolo settimanale, la trabectedina. Lo studio di Gordon et al [141] ha mostrato che la doxorubicina liposomiale, è più attiva del topotecan; un prolungamento significativo della sopravvivenza è stato riscontrato solo nelle pazienti parzialmente platino sensibili e non nelle resistenti. Per il miglior profilo di tossicità la doxorubicina liposomiale peghilata viene ritenuta il farmaco di scelta (**Livello di evidenza 1+**). Nello studio MITO 3 la doxorubicina liposomiale è risultata superiore alla gemcitabina in termini di qualità di vita ed in termini di PFS nelle pazienti platino sensibili. [142] (**Livello di evidenza 1+**). Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie rispetto alla monoterapia nelle pazienti resistenti e refrattarie (**Livello di evidenza 1++**). Lo studio Aurelia ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a chemioterapia (taxolo settimanale o topotecan settimanale o doxorubicina liposomiale) fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS. Una recente analisi ha mostrato nella coorte di pazienti trattata con taxolo settimanale in associazione a bevacizumab una maggiore OS rispetto al taxolo settimanale da solo. Molto interessanti anche i dati di qualità di vita che mostrano il beneficio a favore della combinazione di chemioterapia + bevacizumab. [143, 144] Alla luce di questi dati, il trattamento è stato approvato in Europa (EMA), ma non è rimbalzato in Italia (AIFA).

Nella **recidiva parzialmente platino sensibile** uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale in

termini di PFS e OS). [145] (**Livello di evidenza 1+** per moderato rischio di bias) In tale studio venivano arruolate anche pazienti resistenti per le quali non si riscontrava differenza tra i bracci. [146, 147] Non è ancora disponibile uno studio di confronto tra la combinazione trabectedina/doxorubicina liposomiale e una chemioterapia a base di platino nelle pazienti tra 6 e 12 mesi. E' stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Tuttavia i risultati dello studio MITO 8 (che ha confrontato la sequenza platino seguita da agente singolo non platino vs la sequenza opposta) presentati all'ASCO 2016 non hanno confermato questa ipotesi, osservando nel confronto tra agente singolo non platino (doxorubicina liposomiale peghilata nel 90% dei casi) e combinazioni a base di platino una maggiore efficacia della sequenza platino seguita da non platino. Uno studio italiano è in corso per chiarire se la trabectedina e doxorubicina liposomiale peghilata, somministrate prima del platino, sono in grado di rendere più efficace la terapia a base di platino e l'outcome complessivo (INNOVATYON trial)

Nel setting della **malattia platino-sensibile** (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino (carboplatino). Gli schemi con carboplatino e taxolo e carboplatino e gemcitabina si sono dimostrati superiori al carboplatino come agente singolo. [148] (**Livello di evidenza 1++**).

Lo schema con carboplatino e doxorubicina liposomiale è risultato più efficace di carboplatino e taxolo in termini di PFS (HR, 0.821; 95% CI, 0.72 to 0.94; P = .005); con un PFS mediano di 11.3 mesi verso 9.4 mesi rispettivamente, ma non di OS, in associazione ad un migliore profilo di tossicità. [149] (**Livello di evidenza 1++**). Lo studio OCEANS ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a carboplatino e gemcitabina ed in mantenimento fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio trattato con sola chemioterapia. [150] Tale trattamento ha ricevuto la rimborsabilità AIFA solo per pazienti non pretrattate con bevacizumab.

Lo studio 19 ha testato l'efficacia del PARP inibitore olaparib come mantenimento dopo chemioterapia in carcinomi sierosi di alto grado con mutazione somatica o germinale, mostrando un significativo vantaggio in termini di PFS e con una proporzione superiore al 10 % di pazienti trattate che hanno ricevuto la terapia con olaparib per oltre 5 anni. (**Livello di evidenza 1+** per moderato rischio di bias). Studi di fase 3 confermatori sono in corso sia per la prima linea che per il trattamento della recidiva platino sensibile. La terapia con olaparib è stata approvata da EMA in Europa ed è rimborsata in Italia. [151] Di notevole interesse sono i trial che stanno investigando l'impiego dei PARP inibitori anche nelle pazienti non mutate ma con deficit della ricombinazione omologa.

In termini di nuove prospettive le recenti conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e ad informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico. Di notevole interesse anche gli studi con i farmaci MEK inibitori nei tumori sierosi di basso grado. I risultati di tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più *tailored*.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con malattia platino refrattaria/resistente con indicazione alla chemioterapia, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento monochemioterapico	Positiva forte
A	Nelle pazienti con malattia platino sensibile dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento con carboplatino in combinazione con paclitaxel, gemcitabina o doxorubicina peghilata	Positiva forte
A	Nelle pazienti non pretrattate con bevacizumab, bevacizumab dovrebbe essere preso in considerazione in associazione alla chemioterapia e continuato come mantenimento	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nelle pazienti con mutazione di BRCA, olaparib dovrebbe essere preso in considerazione dopo la chemioterapia e continuato come mantenimento	Positiva forte
B	Nelle pazienti con recidiva tra 6 e 12 mesi, non candidate a platino, dovrebbe essere presa in considerazione la combinazione di trabectedina e doxorubicina pegilata	Positiva forte

Sembra accettabile seguire la seguente procedura.

10. Tumori a basso grado di malignità (borderline)

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

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

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

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

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

Recenti studi riguardanti l'istogenesi dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità fanno riferimento ad una origine a partenza dalla tuba di Falloppio con inasprimento secondario sull'ovaio dello STIC, la lesione precancerosa tubarica.. Al contrario l'origine dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità si fa derivare dai tumori sierosi di tipo borderline che attraverso progressive acquisizioni di mutazioni del pattern K-RAS/B-RAF si trasformerebbero in borderline con aspetto micropapillare (oggi ritenuti la lesione precancerosa intermedia) e in tumori sierosi di basso grado... Le caratteristiche istopatologiche sono supportate da dati che vengono da studi di genetica che osservano mutazioni della proteina p53 nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità, e mutazioni di K-ras nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità. [152]

La categoria dei tumori sierosi borderline, pur essendo stata definita da oltre 30 anni, continua ancora oggi a creare controversie sia terminologiche, sia riguardo il significato prognostico di peculiari quadri istologici. Gli aspetti di maggiore controversia sono: i tumori sierosi borderline con o senza architettura papillare (cioè i tumori sierosi borderline tipici rispetto a quelli micropapillari/cribriformi), gli impianti peritoneali associati a tumori sierosi borderline (invasivi o non invasivi), i tumori sierosi borderline con microinvasione stromale, il coinvolgimento da parte di un tumore sieroso borderline della superficie ovarica, il significato del washing peritoneale positivo e la recidiva del tumore borderline.. Fondamentalmente per i tumori sierosi borderline si identificano due varianti, quella tipica e la variante micropapillare-cribriforme. Questi ultimi hanno alcune

peculiarità clinicopatologiche che ne permettono la caratterizzazione, ovvero una frequenza più alta di coinvolgimento della superficie ovarica, la bilateralità, un'alta associazione con la presenza di impianti peritoneali invasivi e non (tumori in stadio III e IV).. I tumori sierosi borderline possono essere intracistici oppure coinvolgere la superficie ovarica. Questo aspetto istopatologico va sempre annotato, e questo vale soprattutto per i tumori sierosi borderline di tipo micropapillare che hanno un rischio più elevato, rispetto alla variante classica, di presentare impianti peritoneali sia nelle forme intracistiche che in quelle con coinvolgimento della superficie ovarica. A questo proposito il significato degli impianti peritoneali rimane controverso: le proliferazioni epiteliale architetturalmente complesse a livello peritoneale, associate a tumore sieroso borderline ovarico, vengono definite “impianti”, e tali reperti sono presenti in circa il 20-30% dei tumori sierosi borderline al momento della loro diagnosi. Recentemente gli impianti sono stati suddivisi in invasivi e non invasivi. Quelli invasivi, associati ad una prognosi peggiore, sono caratterizzati da una proliferazione epiteliale rigogliosa di papille che si suddividono in piccole gemme e gettoni epiteliali con risposta stromale di tipo desmoplastico; in quelli non invasivi la proliferazione epiteliale non è invece associata ad una risposta stromale, ma l'impianto viene in genere a trovarsi sulla superficie del peritoneo o in una invaginazione submesoteliale delicatamente contornata. Gli impianti peritoneali non invasivi associati a tumori sierosi ovarici borderline di tipo classico configurano una prognosi migliore, rispetto agli impianti peritoneali classificati come invasivi.

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

Infine, c'è da sottolineare che, sebbene la stragrande maggioranza dei tumori sierosi ovarici borderline recidivino rimanendo borderline, in alcuni casi la recidiva (10-15%) si presenta come un carcinoma invasivo, di solito di basso grado di malignità.

Come emerge dalla quasi totalità della letteratura, negli stadi iniziali di malattia (I-II), quando è desiderabile mantenere la capacità riproduttiva, è considerato adeguato un trattamento chirurgico conservativo associato ad una completa stadiazione del peritoneo (la stadiazione è ritenuta infatti un fattore prognostico fortemente associato al rischio di recidiva di malattia) [153]

Negli altri casi la chirurgia primaria raccomandata è la stessa delle forme invasive.

Nelle pazienti con malattia avanzata (stadio III) è consigliata una chirurgia radicale, sebbene, in casi selezionati, sia possibile anche in questa condizione considerare una chirurgia conservativa in presenza di pazienti informate del rischio ma fortemente motivate a preservare la fertilità.

Sia per gli stadi avanzati che per quelli con malattia residua c'è scarsa evidenza che la chemioterapia e/o la radioterapia, somministrate dopo la chirurgia, possano migliorare la prognosi, già buona, di questi tumori, sebbene si tenda a proporre una chemioterapia adiuvante con carboplatino-Paclitaxel nelle pazienti con tumore borderline con impianti invasivi..

Non esistono comunque studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di una terapia adiuvante in pazienti con impianti invasivi o in pazienti con malattia residua, ma solo studi prospettici o retrospettivi che evidenziano il non beneficio della chemioterapia adiuvante a base di platino. [154] Essendo tumori ormonosensibili, alcuni autori suggeriscono di somministrare antiestrogeni alle pazienti con malattia avanzata, specie in caso di intervento chirurgico non ottimale.

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

11. Tumori dell'ovaio

11.1 Aspetti clinici

Attualmente non sono disponibili in letteratura dati provenienti da studi clinici randomizzati che dimostrino un incremento della sopravvivenza a lungo termine per le pazienti cui la recidiva di malattia è diagnosticata in una fase asintomatica.

Nonostante il raggiungimento di una risposta clinica completa, i tassi di ricaduta di malattia permangono elevati. I dati di letteratura indicano che il 25% delle pazienti con malattia precoce e oltre l'80% delle pazienti con malattia avanzata va incontro a ricaduta di malattia ([111, 155]). I trattamenti attuabili in tale fase di malattia raramente presentano un intento curativo, ma le pazienti possono presentare risposte significative ai trattamenti di salvataggio.

Dai risultati dello studio MRCOV05/EORTC55955 non è stato evidenziato un beneficio clinico in sopravvivenza globale dalla precoce somministrazione di un trattamento chemioterapico nel caso di incremento del CA 125 in pazienti asintomatiche (ricidiva biochimica), che al contrario comporta un peggioramento della qualità di vita [156]. Pertanto le pazienti con sola ricidiva biochimica non sono ad oggi da sottoporre a trattamento chemioterapico.

Le indicazioni relative agli accertamenti da eseguire derivano da evidenze retrospettive, revisioni della letteratura e consensi di esperti. I tipi delle procedure e la frequenza di esecuzione delle stesse non sono chiaramente codificati. Nonostante ciò, esistono comunemente almeno due tipologie di monitoraggio definite "minimalista" ed "intensiva". Il monitoraggio definito "minimalista" prevede l'esecuzione del solo esame clinico. Al contrario, nonostante non esistano dati a supporto di un'anticipazione diagnostica e conseguente miglioramento della sopravvivenza, il follow-up "intensivo" prevede esame clinico, esami radiologici, marcatori [157].

Poiché il 26-50% delle recidive avviene nel contesto della pelvi, si ritiene indicata l'esecuzione di un esame clinico approfondito, che dovrebbe includere palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale [158, 159]. Tuttavia i tassi di riscontro diagnostico all'esame obiettivo variano significativamente dal 15 al 78% [160]. Si tratta infatti di una metodica comunemente utilizzata ma gravata da una scarsa riproducibilità e non in grado di individuare ulteriori sedi comuni di ricidiva, quali i linfonodi retroperitoneali, parenchimi dell'addome superiore e polmonare [161, 162].

L'uso del marcatore CA 125 è stato estesamente valutato nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Circa l'80% dei tumori epiteliali dell'ovaio presenta elevati livelli del CA 125 al momento della diagnosi. Diversi studi hanno riportato che i livelli del CA 125 correlano con lo stato di malattia nella maggioranza dei casi ed appare spesso elevato dai 2 ai 5 mesi prima della rilevazione clinica di ricidiva [163, 164]. Tale marcatore presenta sensibilità e specificità del 62-94% e 91-100% rispettivamente [165, 166]. Tuttavia appare controverso il beneficio prognostico della diagnosi di ricidiva di malattia con i soli livelli del CA 125 [167, 168]. Secondo lo studio prospettico randomizzato MRCOV05/EORTC55955 precedentemente riportato, che valutava l'andamento clinico di 527 pazienti con carcinoma ovarico in remissione dopo terapia primaria (chirurgia e chemioterapia) per carcinoma ovarico, il trattamento delle pazienti con il solo rialzo del CA 125 in assenza di evidenza clinica di ricidiva non determinava alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto al posticipare il trattamento ad una fase sintomatica di malattia.

Pertanto in pazienti che presentano un incremento del CA125 in assenza di segni o sintomi di ripresa di malattia, lo studio OV05/55955 dimostra chiaramente che non c'è bisogno di intraprendere il trattamento chemioterapico fino a comparsa di sintomi. Quindi l'utilità della sua determinazione nel corso del follow-up va discussa con la paziente [169].

E' stata recentemente valutata la concordanza tra il CA-125 ed i criteri RECIST nella valutazione della risposta nelle pazienti con malattia platino-resistente dello studio AURELIA. La progressione di malattia era rilevata più precocemente con la TC rispetto al marker che quindi risultava meno affidabile, almeno in questo trial [170].

Nel carcinoma ovarico appare inoltre estremamente interessante il ruolo della glicoproteina HE4, Human epididymis protein 4, caratterizzata da un'elevata accuratezza diagnostica, superiore rispetto al CA-125 in fase diagnostica, poiché dotata di elevata specificità nella distinzione tra carcinoma ovarico e patologie ginecologiche benigne [171]. Sono attualmente disponibili dati iniziali circa il suo possibile ruolo anche nel follow-up del carcinoma ovarico. Si tratta però al momento di dati non ancora solidi che possano supportare il suo uso durante il follow-up nella pratica clinica [172].

E' stato inoltre investigato il ruolo delle indagini radiologiche nella diagnosi precoce di ricaduta di malattia. In un'analisi retrospettiva, l'uso della tomografia computerizzata (TC) ogni 6 mesi per 2 anni, seguita da esami annuali, è stata associata ad un incremento del tasso di chirurgia citoreducente secondaria ed un miglioramento della sopravvivenza globale nelle pazienti la cui ricidiva veniva diagnosticata in una fase asintomatica [173]. La sensibilità della metodica appare compresa tra il 40 e 93% ed una specificità del 50-98% nella diagnosi di ricidiva di malattia. Tale beneficio in sopravvivenza non è stato confermato da

ulteriori studi. Non appaiono ad oggi comunque disponibili dati prospettici volti alla definizione del ruolo di tale metodica.

Inoltre l'uso della risonanza magnetica nucleare (RMN) è stato valutato per il suo ruolo nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Sebbene la RMN sia associata a valori di sensibilità e specificità compresi tra 73-86% e 83-100% rispettivamente [174, 175] paragonabili ai tassi di rilevazione della TC, tale esame è gravato da costi superiori che ne hanno limitato l'interesse [176].

L'uso dell'ecografia pelvica nella ricerca di ricadute della neoplasia ovarica appare controverso. Tale metodica è caratterizzata da una sensibilità del 45-85% ed una specificità tra il 60-100% ma con una variabilità interoperatore e limitata visibilità, per cui non è tipicamente utilizzata per la valutazione della recidiva di malattia.

L'uso delle metodiche radiologiche e degli esami di laboratorio deve essere riservato alle pazienti sintomatiche, nelle quali il solo esame clinico può non essere sufficiente ad identificare ricaduta di malattia.

Più recentemente è stato valutato il ruolo della PET-TC. Tale metodica presenta una sensibilità del 45-100% e specificità del 40-100%, con una accuratezza diagnostica oltre il 95% [177]. Di interesse è il suo impiego in pazienti con sospetto clinico di recidiva di malattia. Infatti l'esame PET-TC in tali pazienti si è dimostrato più sensibile rispetto alla TC nell'identificazione della recidiva di malattia. Attualmente l'utilizzo di tale metodica nelle pazienti trattate per carcinoma ovarico è da riservarsi come indagine di secondo livello in caso di anomalie rilevate all'esame clinico, nei livelli del CA 125 o sintomi che pongono il sospetto di recidiva.

11. 2 Survivorship care

La visita di follow-up costituisce un momento utile ai fini della identificazione delle tossicità tardive indotte dai trattamenti. Attualmente non esistono protocolli codificati per la loro identificazione e successivo monitoraggio, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica quale strumento utile per rilevare il sospetto di danni iatrogeni, es. neurotossicità periferica in esito a trattamento con taxani, ed avviare la paziente a successivi accertamenti.

La visita medica costituisce inoltre un incontro utile per educare le pazienti circa l'adozione di stili di vita corretti nonché per l'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Nell'ambito della visita specialistica periodica è inoltre auspicabile da parte del clinico, l'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'ovaio potrebbe essersi sviluppato (es. mutazioni BRCA). Tali pazienti portatrici di mutazioni ereditarie dei geni BRCA1 o BRCA2 presentano un rischio molto elevato (50-80 %) di sviluppare un carcinoma mammario ed un rischio sensibilmente aumentato di tumori al colon (4-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale) [178-180]. Pertanto un'accurata anamnesi familiare è indispensabile per il riconoscimento di tali forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di counseling genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica e per attuare programmi di sorveglianza dedicati.

11.3 Modalità organizzative

Non ci sono trial prospettici randomizzati in letteratura che indichino con precisione il timing dei controlli da eseguire e il setting di pazienti candidati. Per contro le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che le recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma dell'ovaio avvengono nei primi 2 anni successivi al trattamento radicale⁶.

Si raccomanda l'esame clinico ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di sorveglianza ed un controllo semestrale fino al 5° anno.

Attualmente non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow-up in relazione alla categoria di rischio, né dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di follow-up "intensivo" abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma "minimalista".

Il follow-up di pazienti trattate per neoplasia ovarica vede la stretta interazione tra oncologo medico e ginecologo oncologo poiché, come detto, il 26-50% delle recidive avviene nel contesto della pelvi. Appare pertanto importante l'esecuzione di un esame clinico approfondito con palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale volto alla ricerca di un'eventuale recidiva.

La durata ottimale del periodo di follow-up specialistico non è definita da studi clinici randomizzati. I dati retrospettivi in nostro possesso, provenienti da una recente ampia analisi condotta sui dati del database del SEER (Howlander N, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012), documentano il rischio di ricaduta di malattia e/o morte anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un follow-up prolungato oltre il quinto anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono destinati al territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico.

11.4 La paziente unfit

L'aumento dell'attesa di vita ha portato ad un aumento di pazienti con disabilità e malattie croniche. Pur non essendo presenti in letteratura dati che possano indirizzare per un follow-up specifico per pazienti anziani e/o frail, con comorbidità, si ritiene utile per queste pazienti suggerire un follow-up basato su anamnesi ed esame clinico. Si raccomanda di riservare eventuali diagnostiche strumentali solo in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva.

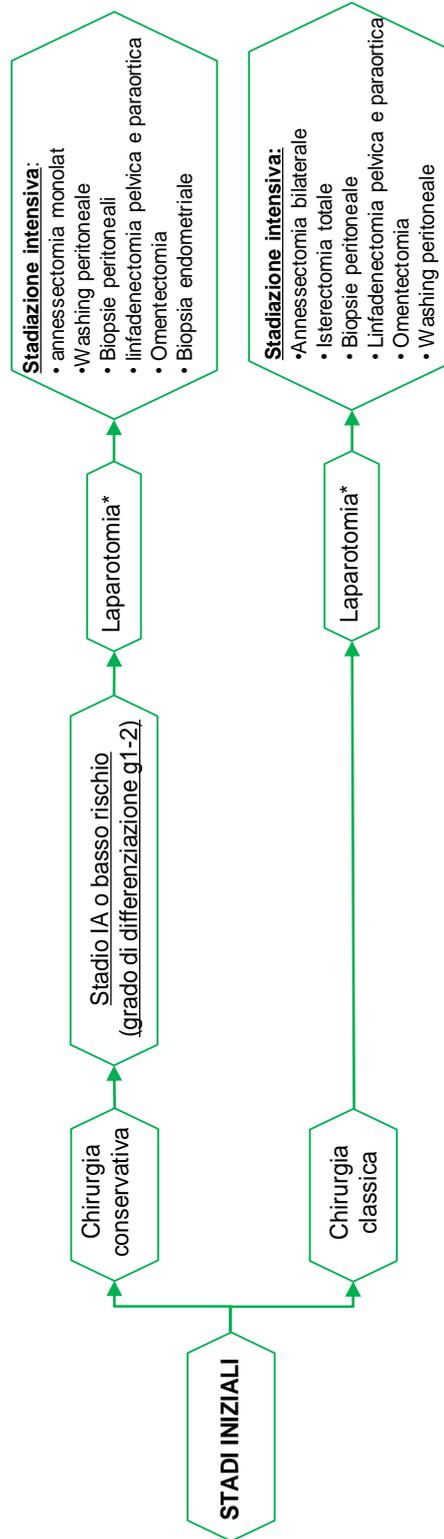
Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza di tali pazienti deve avvalersi di una accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta ed esame clinico, che deve includere un'accurata valutazione della pelvi. Il ruolo del CA 125 deve essere discusso con la paziente. Nuovi marcatori appaiono promettenti ma non attualmente applicabili nella pratica clinica quotidiana.

Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato sospetto clinico di recidiva.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	4	Positiva forte
Visita ginecologica	Ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	4	Positiva forte
Determinazione del CA125	L'incremento del solo CA125 (ricidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento fino ad evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia. I rischi/benefici circa l'opportunità della determinazione del CA125 nel corso del follow-up va discussa con la paziente.	1	Positiva forte Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche, si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione di altri marcatori quali CEA, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea; radiografia del torace; ecografie.	2	Positiva debole

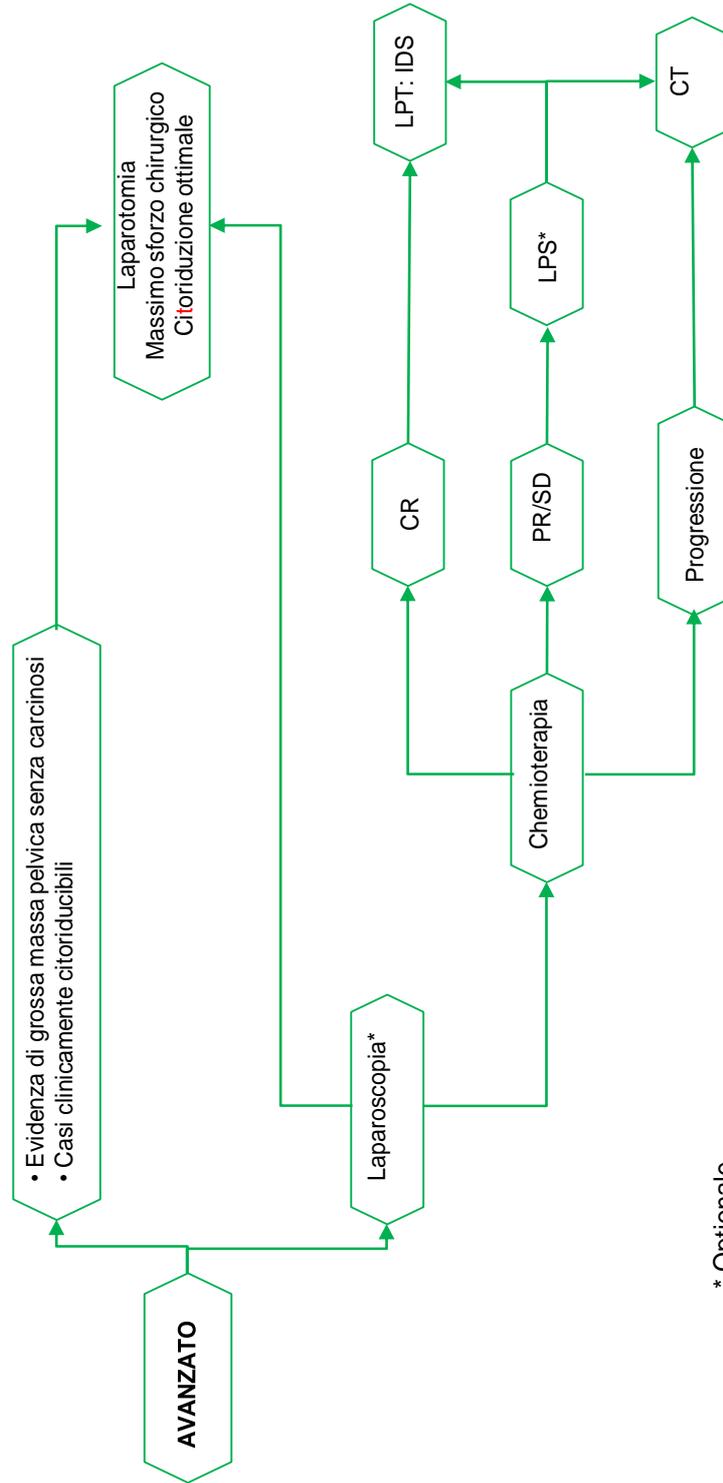
12. Figure

FIGURA 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADI INIZIALI



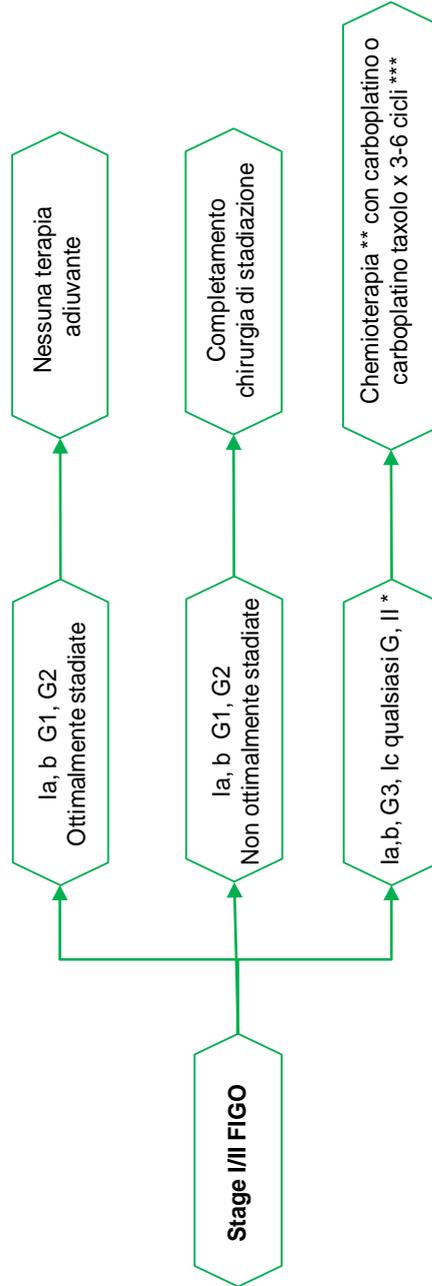
* Laparoscopia opzionale

FIGURA 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO



* Opzionale

FIGURA 3: TRATTAMENTO STADIO I-II

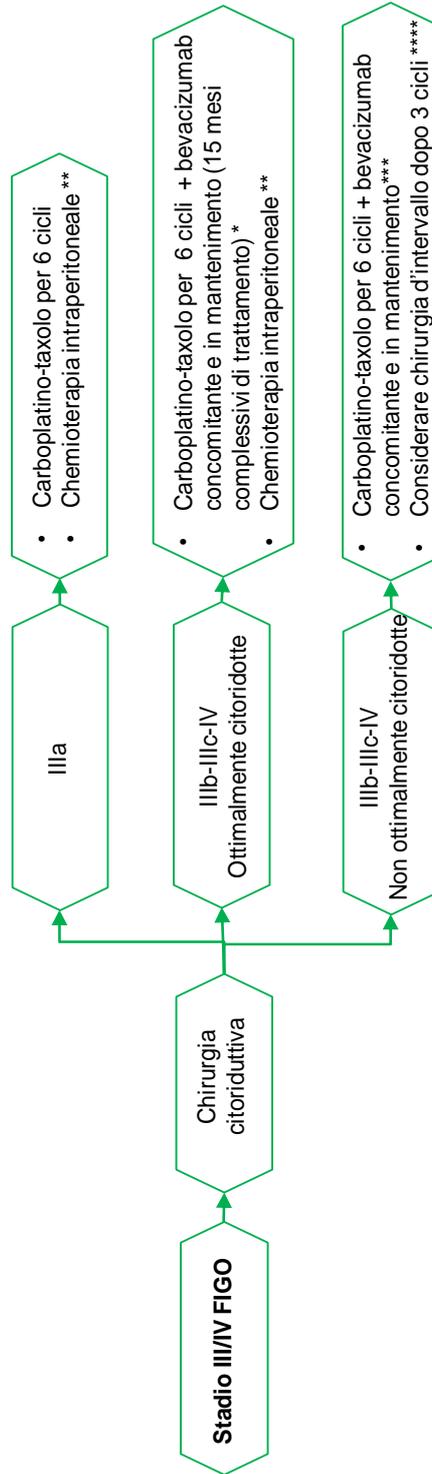


* Completamento della stadiazione sempre raccomandato in caso di chirurgia sub-ottimale

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

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

FIGURA 4: TRATTAMENTO STADIO III-IV



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

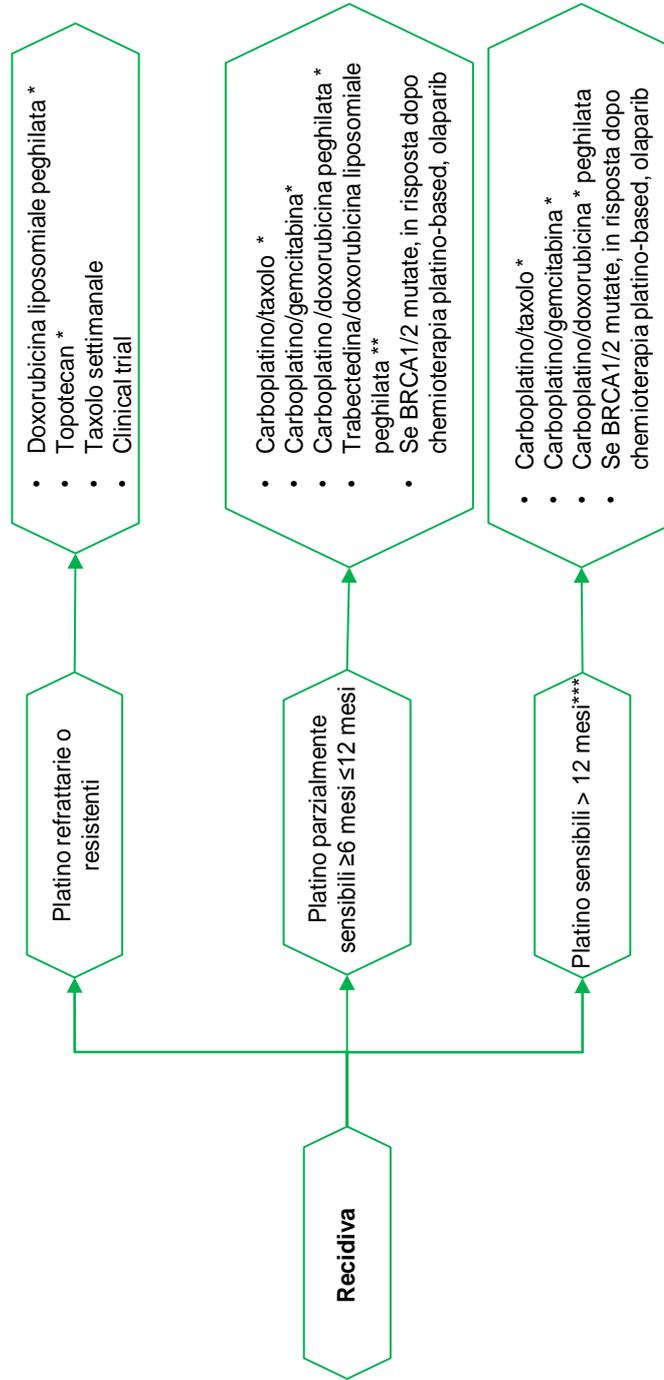
** chemioterapia intraperitoneale; livello di evidenza 1-; forza della raccomandazione B **(nonostante le forti evidenze scientifiche con vantaggi significativi in PFS e Sopravvivenza globale, la forza di raccomandazione è declassata a B per la scarsa compliance, tollerabilità e fattibilità della terapia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

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

**** chirurgia di intervallo; livello di evidenza 1+; forza della raccomandazione B

Va chiarito che anche nel sottogruppo non ottimalmente citoridotte, la raccomandazione per Bevacizumab è UGUALE all'altro gruppo, con la nota che l'impiego nelle pazienti sottoposte a chirurgia di intervallo non è stato studiato.

FIGURA 5: TRATTAMENTO STADIO III-IV



*livello di evidenza 1++; forza raccomandazione A

**livello di evidenza 1-; forza raccomandazione B

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

13. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) è raccomandabile la “debulking surgery” vs la chemioterapia primaria seguita da “interval debulking surgery”?						
RACCOMANDAZIONE: Nelle donne affette da carcinoma dell’ovaio in stadio III-IV a prognosi più sfavorevole la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere considerata una opzione terapeutica.						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo non si è dimostrata inferiore alla chirurgia citoreducente primaria, nei pazienti in stadio III-IV, né rispetto alla sopravvivenza globale dei pazienti né rispetto alla tossicità perioperatoria. Tuttavia la casistica dei pazienti selezionata nello studio, per lo più a prognosi sfavorevole, fa sì che i risultati ottenuti siano difficilmente estensibili all’intera popolazione di pazienti con carcinoma dell’ovaio in stadio III-IV. L’incertezza deriva, inoltre, dal limitato numero di studi disponibili.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	5			2	3	
Implicazioni per le ricerche future: Gli studi futuri dovrebbero essere “mirati” ad individuare quali possono essere i criteri per selezionare i pazienti da sottoporre ad una chemioterapia primaria o in alternativa ad una chirurgia primaria.						
Qualità delle Evidenze La qualità globale delle evidenze è risultata BASSA . Lo studio valutato presentava un disegno di non-inferiorità e raggiungeva tale obiettivo dimostrando la non inferiorità tra i due trattamenti a confronto. Inoltre, ai pazienti, randomizzati al gruppo “primary debulking” e per i quali l’intervento si era concluso senza una ottimale riduzione del tumore, era stata data la possibilità di passare al gruppo “interval debulking surgery” (cross-over). Il passaggio era però permesso solo se la stabilità della malattia o una risposta era stata documentata. Per quanto riguarda gli outcome di danno, il panel ha scelto la morbilità perioperatoria (30 giorni dall’intervento) tuttavia il paper riportava i dati congiunti per la morbilità peri (28 giorni dall’intervento) e post operativa e non è possibile separare i due dati.						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

QUESITO 2: Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere raccomandata in alternativa alla chemioterapia per via endovenosa?

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere presa in considerazione

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

La chemioterapia intraperitoneale ha evidenziato un beneficio assoluto variabile da 7 a 11 decessi in meno ogni 100 pazienti trattate. L'aderenza completa alla schedula di trattamento è stata tuttavia limitata (<50%), soprattutto a causa di complicazioni legate al catetere, mentre le reazioni avverse di grado 3-4 (di solito infezioni e tox. G.I.) sono nel complesso raddoppiate di frequenza. La somministrazione dei questionari di qualità di vita non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti tra le opzioni terapeutiche in esame

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
-	5	-	-	-	5	-

Implicazioni per le ricerche future:

Ulteriori studi sono attualmente in corso per ridurre la tossicità (e potenzialmente migliorare l'aderenza al trattamento) somministrando carboplatino al posto del cisplatino o dosi ridotte di cisplatino.

Qualità delle Evidenze

Sono stati considerati due studi randomizzati (presentati in forma di analisi combinata) e due studi osservazionali con *propensity score adjustment*. Il rischio di bias è risultato comunque elevato – sia per la mancanza di mascheramento (nei due studi randomizzati) sia per i limiti intrinseci al disegno dei due studi osservazionali, solo parzialmente risolvibili con la tecnica di analisi eseguita. E' inoltre stata riscontrata imprecisione nelle stime di tossicità neurologica.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

QUESITO 3: Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere raccomandata in alternativa alla sola chemioterapia?

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Seppur viziate da una sostanziale imprecisione, le stime di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione sono nella direzione di un detrimento per le pazienti, così come il riscontro di ipertensione G3-4 (6-16 casi in eccesso / 100 pazienti). L'incremento nella frequenza di episodi tromboembolici arteriosi e venosi, così come gli episodi di perforazione G.I. sono limitati a 1-2 casi in eccesso / 100 pazienti. Si è comunque osservato un beneficio nella qualità di vita (effetto "di modesta entità").

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
-	3	2	-	1	4	-

Implicazioni per le ricerche future:

Le evidenze di efficacia presentata riguardano analisi di sottogruppo di studi randomizzati condotti su una popolazione più generale e a essa si riferiscono i dati di tollerabilità. Sarebbero quindi auspicati studi osservazionali prospettici "real world" volti a definire efficacia e tollerabilità per le specifiche sottopopolazioni di interesse

Qualità delle Evidenze

Sono stati presi in esame gli studi ICON7 e GOG218, per i quali sono state rese disponibili analisi aggiornate dei sottogruppi predefiniti sulla base dell'entità dei residui post-chirurgici. Il rischio di bias è elevato, causa mancanza di mascheramento nello studio ICON7. Vi è una diffusa *indirectness* in quanto i dati di tossicità e qualità di vita sono quelli riferiti ai criteri di selezione degli studi considerati. Vi è infine imprecisione nelle stime di sopravvivenza globale.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

QUESITO 4: Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere raccomandata in alternativa alla sola chemioterapia?

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Le stime di sopravvivenza globale sono nella direzione di un beneficio per le pazienti (9 decessi in meno / 100 pazienti per i casi con resezione sub-ottimale dello studio ICON7 e 12 decessi in meno / 100 pazienti per i casi in stadio IV dello studio GOG218; 9 eventi-progressione in meno / 100 pazienti per i casi con resezione subottimale dello studio ICON7 e 15 eventi-progressione in meno / 100 pazienti per i casi in stadio IV dello studio GOG218). Vi è d'altra parte un riscontro di aumento dei casi di ipertensione G3-4 (6-16 casi in eccesso / 100 pazienti). L'incremento nella frequenza di episodi trombo-embolici arteriosi e venosi, così come gli episodi di perforazione G.I. sono limitati a 1-2 casi in eccesso / 100 pazienti. Si è comunque osservato un beneficio nella qualità di vita (effetto "di modesta entità").

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	2	-	-	4	1	-

Implicazioni per le ricerche future:

Le evidenze di efficacia presentata riguardano analisi di sottogruppo di studi randomizzati condotti su una popolazione più generale e a essa si riferiscono i dati di tollerabilità. Sarebbero quindi auspicati studi osservazionali prospettici "real world" volti a definire efficacia e tollerabilità per le specifiche sottopopolazioni di interesse

Qualità delle Evidenze

Sono stati presi in esame gli studi ICON7 e GOG218, per i quali sono state rese disponibili analisi aggiornate dei sottogruppi predefiniti sulla base dell'entità dei residui post-chirurgici. Il rischio di bias è elevato, causa mancanza di mascheramento nello studio ICON7. Vi è una diffusa *indirectness* in quanto i dati di tossicità e qualità di vita sono quelli riferiti ai criteri di selezione degli studi considerati. Vi è infine imprecisione nelle stime di sopravvivenza globale dei casi con resezione sub-ottimale di ICON7.

Qualità globale delle evidenze: BASSA



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 2012-06-27

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

Bibliography: Vergote, N Engl J Med 2010;363:943-53

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Chemioterapia neoadiuvante seguita da interval debulking surgery	debulking surgery	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Progression free survival (follow-up mediana 4.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ¹	Non importante	Non importante	Non importante ²	Nessuna	313/334 (93.7%)	310/336 (92.3%)	HR 1.01 (0.89 a 1.15) ³	2 in più per 1000 (da 25 in meno a 25 in più)	□□□□ MODERATA	CRITICA
								50%		3 in più per 1000 (da 40 in meno a 49 in più)		
Overall survival (follow-up mediana 4.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Molto importante ^{1,4}	Non importante	Non importante	Non importante ²	Nessuna	245/334 (73.4%)	253/336 (75.3%)	HR 0.98 (0.84 to 1.13) ³	7 in meno per 1000 (da 62 in meno a 41 in più)	□□□□ BASSA	CRITICA
								50%		7 in meno per 1000 (da 59 in meno a 43 in più)		
Emorragia di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)⁵												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ¹	Non importante	Non importante	Non importante ²	Nessuna	13/322 (4%)	23/310 (7.4%)	RR 0.57 (0.29 a 1.11) ³	32 in meno per 1000 (da 53 in meno a 8 in più)	□□□□ MODERATA	CRITICA
Infezioni di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)⁵												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ¹	Non importante	Non importante	Non importante ²	Nessuna	5/322 (1.6%)	25/310 (8.1%)	RR 1.91 (0.74 a 4.95) ³	73 in più per 1000 (da 21 in meno a 319 in più)	□□□□ MODERATA	CRITICA
Complicazioni a livello venoso di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)⁵												
1	Studi clinici randomizzati	Importante ¹	Non importante	Non importante	Non importante ²	Nessuna	0/322 (0%)	8/310 (2.6%)	RR 0.08 (0.004 a 1.35) ³	24 in meno per 1000 (da 26 in meno a 9 in più)	□□□□ MODERATA	CRITICA

¹ Questo studio ha un disegno di non inferiorità² Sebbene i risultati non sono statisticamente significativi, la qualità non è stata abbassata per l'imprecisione in quanto trattasi di uno studio di non inferiorità³ I risultati dimostrano la non inferiorità⁴ Ai pazienti, randomizzati al gruppo "primary debulking" e per i quali l'intervento si era concluso senza una ottimale riduzione del tumore, era stata data la possibilità di passare al gruppo "interval debulking surgery". Il passaggio era però permesso solo se la stabilità della malattia o una risposta era stata documentata.⁵ Vengono riportati i dati congiunti per la morbilità peri e post operativa in quanto dal paper non era possibile separare i due dati.

Author(s): gip

Date:

Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wright et al, 2015; Chang et al, 2016

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intraperitoneal Chemotherapy	Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (Tewari et al, 2015) (follow up: median 10.7 years; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ¹	not serious	none	317/440 (72,0%)	329/436 (75,5%)	HR 0.76 (0,65 to 0,90)	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival (Wright et al, 2015) (follow up: median 32 months; assessed with: Cox's proportional hazards)												
1	observational studies	serious ²	not serious	not serious	not serious	strong association	51/201 (25,4%)	63/201 (31,3%)	HR 0.62 (0,41 to 0,94)	11 fewer per 100 (from 2 fewer to 17 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Cancer Specific Mortality (Chang et al, 2016) (follow up: median 8.4 years; assessed with: Kalbfleisch-Prentice competing risk cumulative incidence)												
1	observational studies	serious ²	not serious	not serious	not serious	strong association	231/381 (60,6%)	257/381 (67,5%)	HR 0.82 (0,70 to 0,96)	7 fewer per 100 (from 1 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression-Free Survival (Tewari et al, 2015) (follow up: median 10.7 years; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
2	randomised trials	serious ³	not serious	not serious ¹	not serious	none	357/440 (81,1%)	364/440 (82,7%)	HR 0.79 (0,67 to 0,92)	8 fewer per 100 (from 3 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. inequality of dose intensity between the treatment arms?
2. nonrandomized trial with propensity score adjustment
3. unblinded evaluation

Author(s): glp

Date:

Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wright et al, 2015; Chang et al, 2016

№ of studies	Quality assessment						№ of patients		Effect		Quality	Importance
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intraperitoneal Chemotherapy	Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of Life - before 4th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious ²	not serious	none	172	148	-	MD 8.9 higher (5.3 higher to 12.5 higher) ³	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - 3-6 wks after 6th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious ²	not serious	none	171	159	-	MD 5.2 points higher (1.3 higher to 9.1 higher) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - 12 mts after 6th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious ²	serious ⁵	none	140	139	-	MD 1.2 points higher (5.1 lower to 2.8 higher) ⁶	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Compliance to treatment (No. of patients receiving 6 cycles) (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies (success = 6 cycles received))												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ²	not serious	none	86/205 (42.0%)	174/205 (84.9%)	RR 0.506 (0.426 to 0.602)	42 fewer per 100 (from 34 fewer to 49 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Discontinuation of IP chemotherapy related to catheter complications (blockage, infection, leak) (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ²	not serious	none	40/205 (19.5%)		not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Discontinuation of IP chemotherapy related to catheter complications (blockage, infection, leak) (Wright et al, 2015) (assessed with: relative frequencies)												
1	observational studies	serious ⁷	not serious	not serious	not serious	strong association	27/201 (13.4%)		not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. unmasked study

2. inequality of dose intensity between the treatment arms?

3. effect size = 0.46 (moderate)

4. effect size = 0.27 (low)

5. 95% CL consistent with opposite recommendations (5.1 points = difference of moderate effect)

6. effect size = 0.06 (very low)

7. nonrandomized trial with propensity score adjustment

Author(s): glp
Date:
Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer
Setting: Hospital setting
Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wright et al, 2015; Chang et al, 2016

No of studies	Study design	Quality assessment					Other considerations	No. of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intraperitoneal Chemotherapy		Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Infection G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	not serious ₃	none	11/235 (4.7%)	4/227 (1.8%)	RR 2.66 (0.86 to 8.22)	3 more per 100 (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Infection G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	not serious	none	33/201 (16.4%)	12/210 (5.7%)	RR 2.87 (1.53 to 5.40)	11 more per 100 (from 3 more to 25 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Infection G3-G4 (Wright et al, 2015) (assessed with: relative frequencies)													
1	observational studies	serious ₄	not serious	not serious	not serious ₃	none	9/201 (4.5%)	7/201 (3.5%)	OR 1.29 (0.48 to 3.45)	1 more per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Gastro-Intestinal toxicity G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	not serious	none	86/235 (36.6%)	40/227 (17.6%)	RR 2.08 (1.50 to 2.88)	19 more per 100 (from 9 more to 33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Gastro-Intestinal toxicity G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	not serious	none	92/201 (45.8%)	51/210 (24.3%)	RR 1.88 (1.42 to 2.50)	21 more per 100 (from 10 more to 36 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Neurologic toxicity G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	serious ₅	none	28/235 (11.9%)	20/227 (8.8%)	RR 1.35 (0.78 to 2.33)	3 more per 100 (from 2 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Neurologic toxicity G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious ₁	not serious	not serious ₂	not serious	none	39/201 (19.4%)	18/210 (8.6%)	RR 2.26 (1.34 to 3.82)	11 more per 100 (from 3 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. unmasked study
2. inequality of dose intensity between the treatment arms?
3. not downgraded because of the low incidence of the adverse event
4. nonrandomized trial with propensity score adjustment
5. 95% CI consistent with opposite recommendations

Author(s): glp

Date:

Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for optimally resected, advanced ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

N ₂ of studies	Study design	Quality assessment					N ₂ of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^{1,2}	none	204/516 (39.5%)	179/510 (35.1%)	HR 1.14 (0.97 to 1.33) ³	4 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Overall Survival (Randall et al, 2011) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	71/216 (32.9%) ³	72/219 (32.9%) ³	HR 0.97 (0.70 to 1.34)	1 fewer per 100 (from 9 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	serious ⁴	not serious	not serious	serious ²	none	331/516 (64.1%)	298/510 (58.4%)	HR 1.09 (0.99 to 1.21)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progression-Free Survival (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	94/216 (43.5%) ³	114/219 (52.1%) ³	HR 0.66 (0.50 to 0.86)	14 fewer per 100 (from 5 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of Life (Stark et al, 2013) (assessed with: Global QoL score, EORTC QLQ-C30 at 54 weeks; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ⁴	not serious	serious ⁵	not serious	none	502	388	-	MD 6.4 lower (9 lower to 3.7 lower) ⁶	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life (Monk et al, 2011) (assessed with: FACT-O at cycle 4; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ⁵	not serious	none	528	533	-	MD 2.96 lower (1.13 lower to 4.78 lower) ⁷	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. 95% CI consistent with opposite recommendations
2. non-proportionality
3. estimated according to Parmar et al, 1998
4. open label trial
5. overall study population
6. "small" effect according to Cocks et al, 2011
7. effect size = 0.20 ("small")

Author(s): glp
Date:
Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for optimally resected, advanced ovarian cancer
Setting: Hospital setting
Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

N ^o of studies	Study design	Quality assessment					N ^o of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hypertension G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	46/745 (6.2%)	2/753 (0.3%)	RR 23,25 (5.66 to 95.42)	6 more per 100 (from 1 more to 25 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious	none	139/608 (22.9%)	43/601 (7.2%)	RR 3,19 (2.31 to 4.41)	16 more per 100 (from 9 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	32/745 (4.3%)	13/753 (1.7%)	RR 2,49 (1.32 to 4.70)	3 more per 100 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	serious ³	none	41/608 (6.7%)	35/601 (5.8%)	RR 1,16 (0.75 to 1.80)	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	20/745 (2.7%)	10/753 (1.3%)	RR 2,02 (0.95 to 4.29)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious ⁴	none	4/608 (0.7%)	5/601 (0.8%)	RR 0,79 (0.21 to 2.93)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious ⁴	none	10/745 (1.3%)	3/753 (0.4%)	RR 3,37 (0.93 to 12.19)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious ⁴	none	16/608 (2.6%)	7/601 (1.2%)	RR 2,29 (0.95 to 5.54)	2 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. open label trial
2. overall study population
3. 95% CI consistent with opposite recommendations
4. non downgraded for imprecision because of a low event frequency

Author(s): glp
Date:
Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for NON optimally resected, advanced ovarian cancer
Setting: Hospital setting
Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2013; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
Ns of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ¹	none	158/248 (63.7%)	174/254 (68.5%)	HR 0.78 (0.63 to 0.97) ²	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: restricted mean survival times)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	248	254	-	MD 4.8 months higher (1.5 higher to 8.1 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival, stage III - suboptimal (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	125/242 (51.7%) ²	126/253 (49.8%) ²	HR 0.98 (0.77 to 1.26)	1 fewer per 100 (from 8 more to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Overall Survival, stage IV (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	73/165 (44.2%) ²	100/153 (65.4%) ²	HR 0.72 (0.53 to 0.97)	12 fewer per 100 (from 1 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-Free Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	serious ⁴	not serious	not serious	not serious ¹	none	223/248 (89.9%)	228/254 (89.8%)	HR 0.73 (0.61 to 0.88) ²	9 fewer per 100 (from 3 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival (follow up: median 48.6 months; assessed with: restricted mean survival times)												
1	randomised trials	serious ⁴	not serious	not serious	not serious	none	248	254	-	MD 4.1 months higher (1.4 higher to 6.7 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival - suboptimal (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	163/242 (67.4%) ²	181/253 (71.5%) ²	HR 0.78 (0.63 to 0.96)	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-Free Survival - stage IV (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	103/165 (62.4%)	128/153 (83.7%)	HR 0.64 (0.49 to 0.82)	15 fewer per 100 (from 6 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

- 1. non-proportionality
- 2. estimated according to Parmar et al, 1998
- 3. 95% CI consistent with opposite recommendations
- 4. open label trial

Author(s): glp
 Date:
 Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for NON optimally resected, advanced ovarian cancer
 Setting: Hospital setting
 Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

No of studies	Study design	Risk of bias	Quality assessment				No. of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of Life (Stark et al, 2013) (assessed with: Global QoL score, EORTC QLQ-C30 at 54 weeks; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	502	388	-	MD 6.4 lower (9 lower to 3.7 lower) ³	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life (Monk et al, 2011) (assessed with: FACT-O at cycle 4; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious	none	528	533	-	MD 2.96 lower (1.13 lower to 4.78 lower) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	46/745 (6.2%)	2/753 (0.3%)	RR 23.25 (5.66 to 95.42)	6 more per 100 (from 1 more to 25 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious	none	139/608 (22.9%)	43/601 (7.2%)	RR 3.19 (2.31 to 4.41)	16 more per 100 (from 9 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	32/745 (4.3%)	13/753 (1.7%)	RR 2.49 (1.32 to 4.70)	3 more per 100 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	serious ⁵	none	41/608 (6.7%)	35/601 (5.8%)	RR 1.16 (0.75 to 1.80)	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious	none	20/745 (2.7%)	10/753 (1.3%)	RR 2.02 (0.95 to 4.29)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious ⁶	none	4/608 (0.7%)	5/601 (0.8%)	RR 0.79 (0.21 to 2.93)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	serious ²	not serious ⁶	none	10/745 (1.3%)	3/753 (0.4%)	RR 3.37 (0.93 to 12.19)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ²	not serious ⁶	none	16/608 (2.6%)	7/601 (1.2%)	RR 2.29 (0.95 to 5.54)	2 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. open label trial
2. overall study population
3. "small" effect according to Cocks et al, 2011
4. effect size = 0.20 ("small")
5. 95% CI consistent with opposite recommendations
6. non downgraded for imprecision because of a low event frequency

14. Bibliografia

1. Jemal, A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(23): p. 1672-94.
2. Harries, M. and M. Gore, *Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis*. Lancet Oncol, 2002. **3**(9): p. 529-36.
3. Munksgaard, P.S. and J. Blaakaer, *The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(1): p. 164-9.
4. Heidemann, L.N., et al., *The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(1): p. 20-31.
5. Maeda, D. and M. Shih Ie, *Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms*. Adv Anat Pathol, 2013. **20**(1): p. 45-52.
6. Gadducci, A., N. Lanfredini, and R. Tana, *Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma*. Gynecol Endocrinol, 2014. **30**(9): p. 612-7.
7. Mogensen, J.B., et al., *Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(1): p. 87-92.
8. Toyokuni, S., *Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease*. Cancer Sci, 2009. **100**(1): p. 9-16.
9. Vercellini, P., et al., *The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention*. Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2262-73.
10. Alsop, K., et al., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2012. **30**(21): p. 2654-63.
11. Risch, H.A., et al., *Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(3): p. 700-10.
12. Schrader, K.A., et al., *Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(2 Pt 1): p. 235-40.
13. Soegaard, M., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(12): p. 3761-7.
14. Risch, H.A., et al., *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(23): p. 1694-706.
15. Malander, S., et al., *One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden*. Eur J Cancer, 2004. **40**(3): p. 422-8.
16. Song, H., et al., *The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(17): p. 4703-9.
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
18. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. **11**(8): p. 1197-207.
19. Moorman, P.G., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2013. **31**(33): p. 4188-98.
20. Gambacciani, M., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003. **17**(1): p. 139-47.
21. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1703-10.
22. Lacey, J.V., Jr., et al., *Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(19): p. 1397-405.
23. Morch, L.S., et al., *Hormone therapy and ovarian cancer*. JAMA, 2009. **302**(3): p. 298-305.
24. Danforth, K.N., et al., *A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk*. Br J Cancer, 2007. **96**(1): p. 151-6.
25. Hildebrand, J.S., et al., *Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2928-35.

26. Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, *Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival*. *Menopause*, 2001. **8**(1): p. 70-5.
27. Biglia, N., et al., *Hormone replacement therapy in cancer survivors*. *Maturitas*, 2004. **48**(4): p. 333-46.
28. Mascarenhas, C., et al., *Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival*. *Int J Cancer*, 2006. **119**(12): p. 2907-15.
29. Finch, A., G. Evans, and S.A. Narod, *BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations*. *Womens Health (Lond Engl)*, 2012. **8**(5): p. 543-55.
30. Marchetti, C., et al., *Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers*. *Menopause*, 2014. **21**(7): p. 763-8.
31. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women*. *Collaborative Ovarian Cancer Group*. *Am J Epidemiol*, 1992. **136**(10): p. 1184-203.
32. Sanner, K., et al., *Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden*. *Fertil Steril*, 2009. **91**(4): p. 1152-8.
33. Kallen, B., et al., *Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization*. *Hum Reprod*, 2011. **26**(1): p. 253-8.
34. van Leeuwen, F.E., et al., *Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort*. *Hum Reprod*, 2011. **26**(12): p. 3456-65.
35. Gadducci, A., M.E. Guerrieri, and A.R. Genazzani, *Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(1): p. 30-5.
36. Piek, J.M., et al., *Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer*. *J Pathol*, 2001. **195**(4): p. 451-6.
37. Wentzensen, N., et al., *Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(24): p. 2888-98.
38. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(3): p. 433-43.
39. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(2): p. 161-9.
40. Stamp, J.P., et al., *BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(5): p. 825-32.
41. Holman, L.L., et al., *Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers*. *Gynecol Oncol*, 2014. **133**(2): p. 283-6.
42. Committee on Gynecologic, P., *Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention*. *Obstet Gynecol*, 2015. **125**(1): p. 279-81.
43. Heintz, A.P., et al., *Carcinoma of the ovary*. *J Epidemiol Biostat*, 2001. **6**(1): p. 107-38.
44. Vergote, I., et al., *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma*. *Lancet*, 2001. **357**(9251): p. 176-82.
45. Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim, *Value of serum CA125 levels in patients with high-risk, early stage epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2010. **116**(1): p. 57-60.
46. Marchini, S., et al., *Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(3): p. 273-85.
47. Pisano, C., et al., *Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(5): p. 3501-5.
48. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
49. Gadducci, A., et al., *Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study*. *Gynecol Oncol*, 1995. **58**(1): p. 42-7.
50. Crawford, S.M. and J. Peace, *Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary?* *Ann Oncol*, 2005. **16**(1): p. 47-50.
51. Kim, S., T.A. Dolecek, and F.G. Davis, *Racial differences in stage at diagnosis and survival from epithelial ovarian cancer: a fundamental cause of disease approach*. *Soc Sci Med*, 2010. **71**(2): p. 274-81.
52. Venkitaraman, A.R., *A growing network of cancer-susceptibility genes*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(19): p. 1917-9.
53. Cancer Genome Atlas Research, N., *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. *Nature*, 2011. **474**(7353): p. 609-15.
54. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, *Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers*. *Nat Rev Cancer*, 2004. **4**(10): p. 814-9.

55. Tan, D.S., et al., "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(34): p. 5530-6.
56. Pennington, K.P., et al., Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(3): p. 764-75.
57. Konstantinopoulos, P.A., et al., Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(22): p. 3555-61.
58. Jenner, Z.B., A.K. Sood, and R.L. Coleman, Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy. *Future Oncol*, 2016. **12**(12): p. 1439-56.
59. Grindedal, E.M., et al., Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet*, 2010. **47**(2): p. 99-102.
60. Bagnoli, M., et al., Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1137-46.
61. Shih Ie, M. and R.J. Kurman, Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 2004. **164**(5): p. 1511-8.
62. Cho, K.R. and M. Shih Ie, Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009. **4**: p. 287-313.
63. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 2011. **42**(7): p. 918-31.
64. Ye, S., et al., Clinicopathologic Significance of HNF-1beta, AIRD1A, and PIK3CA Expression in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Tissue Microarray Study of 130 Cases. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(9): p. e3003.
65. Sinn, B.V., et al., Vascular endothelial growth factor C mRNA expression is a prognostic factor in epithelial ovarian cancer as detected by kinetic RT-PCR in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Virchows Arch*, 2009. **455**(6): p. 461-7.
66. Winterhoff, Bevacizumab and improvement of progression-free survival for patients with the mesenchymal molecular subtype of ovarian cancer *Journal Clinical Oncology*, 2014. **32**(abs 5509).
67. Gourley, C., Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer/HGSOC as a predictor of outcome following bevacizumab. *Journal Clinical Oncology*, 2014. **32**(abs 5502).
68. Raspollini, M.R., et al., COX-2 and preoperative CA-125 level are strongly correlated with survival and clinical responsiveness to chemotherapy in ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. **85**(4): p. 493-8.
69. Kudoh, K., et al., Inactivation of p16/CDKN2 and p15/MTS2 is associated with prognosis and response to chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2002. **99**(4): p. 579-82.
70. Katsaros, D., et al., Methylation of tumor suppressor gene p16 and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2004. **94**(3): p. 685-92.
71. Wiley, A., et al., Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential. *Cancer*, 2006. **107**(2): p. 299-308.
72. Kommos, S., et al., Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br J Cancer*, 2007. **96**(2): p. 306-13.
73. Widschwendter, A., et al., Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase in ovarian and cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2004. **93**(2): p. 407-16.
74. Parikh, A., et al., microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial-mesenchymal transition. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 2977.
75. Petrillo, M., et al., Identification of high-grade serous ovarian cancer miRNA species associated with survival and drug response in patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a retrospective longitudinal analysis using matched tumor biopsies. *Ann Oncol*, 2016. **27**(4): p. 625-34.
76. Huang, G.S., et al., Insulin-like growth factor 2 expression modulates Taxol resistance and is a candidate biomarker for reduced disease-free survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(11): p. 2999-3010.
77. Lin, F., et al., Increased ERCC1 protein expression is associated with suboptimal debulking in advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*, 2010. **30**(6): p. 2447-52.
78. Bignotti, E., et al., Trop-2 overexpression as an independent marker for poor overall survival in ovarian carcinoma patients. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(5): p. 944-53.

79. Raspollini, M.R. and G.L. Taddei, *Tumor markers in ovarian carcinoma*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **97**(3): p. 175-81.
80. Singer, G., et al., *Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(6): p. 484-6.
81. Auner, V., et al., *KRAS mutation analysis in ovarian samples using a high sensitivity biochip assay*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 111.
82. Palayekar, M.J. and T.J. Herzog, *The emerging role of epidermal growth factor receptor inhibitors in ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(5): p. 879-90.
83. Clarke-Pearson, D.L., *Clinical practice. Screening for ovarian cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(2): p. 170-7.
84. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2295-303.
85. Skates, S.J., et al., *Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10 Suppl): p. 206s-210s.
86. Menon, U., et al., *Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*. J Clin Oncol, 2015. **33**(18): p. 2062-71.
87. Kitajima, K., et al., *Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(10): p. 1912-20.
88. De Iaco, P., et al., *FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy*. Eur J Radiol, 2011. **80**(2): p. e98-103.
89. Moore, R.G., et al., *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(1): p. 40-6.
90. Huhtinen, K., et al., *Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts*. Br J Cancer, 2009. **100**(8): p. 1315-9.
91. Trimbos, B., et al., *Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(13): p. 982-7.
92. Trimbos, J.B., *Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling*. Int J Gynecol Cancer, 2000. **10**(S1): p. 8-11.
93. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and H.O. Dickinson, *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD004706.
94. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. Int J Gynaecol Obstet, 2014. **124**(1): p. 1-5.
95. Seidman, J.D., et al., *Upstaging pathologic stage I ovarian carcinoma based on dense adhesions is not warranted: a clinicopathologic study of 84 patients originally classified as FIGO stage II*. Gynecol Oncol, 2010. **119**(2): p. 250-4.
96. Fagotti, A., et al., *Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome*. Eur J Cancer, 2016. **59**: p. 22-33.
97. Fagotti, A., et al., *A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(5): p. 462 e1-462 e11.
98. Lawrie, T.A., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2**: p. CD005344.
99. Zhang, Y., et al., *Comparison of the prognosis and recurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: a meta-analysis of clinical studies*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 597.
100. Schlaerth, A.C., et al., *Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(7): p. 1199-204.
101. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw, *A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary*. Eur J Gynaecol Oncol, 1995. **16**(5): p. 349-56.
102. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(10): p. 943-53.
103. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2015. **386**(9990): p. 249-57.

104. Horowitz, N.S., et al., *Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182*. J Clin Oncol, 2015. **33**(8): p. 937-43.
105. Vizzielli, G., et al., *Influence of intraperitoneal dissemination assessed by laparoscopy on prognosis of advanced ovarian cancer: an exploratory analysis of a single-institution experience*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(12): p. 3970-7.
106. Panici, P.B., et al., *Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(8): p. 560-6.
107. van der Burg, M.E., 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): p. 629-34.
108. Rose, P.G., et al., *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma*. N Engl J Med, 2004. **351**(24): p. 2489-97.
109. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. CD006014.
110. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2015.
111. Trimbos, J.B., 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): p. 105-12.
112. Bell, J., et al., *Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2006. **102**(3): p. 432-9.
113. Chan, J.K., et al., *The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(3): p. 301-6.
114. Piccart, M.J., 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): p. 699-708.
115. Neijt, J.P., et al., *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3084-92.
116. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. J Clin Oncol, 2003. **21**(17): p. 3194-200.
117. McGuire, W.P., 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): p. 1-6.
118. Bookman, M.A., et al., *Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup*. J Clin Oncol, 2009. **27**(9): p. 1419-25.
119. Bolis, G., et al., *Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study*. Eur J Cancer, 2010. **46**(16): p. 2905-12.
120. Pfisterer, J., et al., *Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(15): p. 1036-45.
121. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2011. **29**(27): p. 3628-35.
122. Vasey, P.A., et al., *Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(22): p. 1682-91.
123. Katsumata, N., et al., *Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1331-8.

124. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 396-405.
125. Chan, J.K., et al., *Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(8): p. 738-48.
126. Tewari, D., et al., *Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(13): p. 1460-6.
127. Wright, A.A., et al., *Use and Effectiveness of Intraperitoneal Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(26): p. 2841-7.
128. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
129. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
130. Markman, M., et al., *Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(13): p. 2460-5.
131. Markman, M., et al., *Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(2): p. 195-8.
132. Pecorelli, S., et al., *Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol I*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(28): p. 4642-8.
133. Bolis, G., et al., *Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16 Suppl 1**: p. 74-8.
134. De Placido, S., et al., *Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(13): p. 2635-42.
135. Varia, M.A., et al., *Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(15): p. 2849-55.
136. Sorbe, B. and G. Swedish-Norgewian Ovarian Cancer Study, *Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment*. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. **13**(3): p. 278-86.
137. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(3): p. 418-25.
138. Sabbatini, P., et al., *Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(12): p. 1554-61.
139. Vergote, I.B., et al., *Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(4): p. 320-6.
140. du Bois, A., et al., *Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(30): p. 3374-82.
141. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(14): p. 3312-22.
142. Ferrandina, G., et al., *Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(6): p. 890-6.
143. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(13): p. 1302-8.
144. Poveda, A.M., et al., *Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(32): p. 3836-8.

145. Monk, B.J., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis*. Eur J Cancer, 2012. **48**(15): p. 2361-8.
146. Monk, B.J., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3107-14.
147. Poveda, A., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial*. Ann Oncol, 2011. **22**(1): p. 39-48.
148. Parmar, M.K., et al., *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial*. Lancet, 2003. **361**(9375): p. 2099-106.
149. Pujade-Lauraine, E., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3323-9.
150. Aghajanian, C., et al., *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(17): p. 2039-45.
151. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. N Engl J Med, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
152. Raspollini M.R., T.G.L., *Patologia degli annessi Anatomia Patologica Sistemica*, UTET, 2007.
153. Romagnolo, C., et al., *Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(2): p. 255-60.
154. Park, J.Y., et al., *Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery*. Gynecol Oncol, 2009. **113**(1): p. 75-82.
155. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 34-43.
156. Rustin, G.J., et al., *Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9747): p. 1155-63.
157. Lajer, H., et al., *The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance?* Int J Gynecol Cancer, 2010. **20**(8): p. 1307-20.
158. Gadducci, A., et al., *Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study*. Int J Gynecol Cancer, 2009. **19**(3): p. 367-74.
159. Gadducci, A., et al., *Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature*. Int J Gynecol Cancer, 2007. **17**(1): p. 21-31.
160. von Georgi, R., et al., *Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **114**(2): p. 228-33.
161. Fehm, T., et al., *Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients*. Anticancer Res, 2005. **25**(3A): p. 1551-4.
162. Gadducci, A. and S. Cosio, *Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer*. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **71**(1): p. 43-52.
163. Vaidya, A.P. and J.P. Curtin, *The follow-up of ovarian cancer*. Semin Oncol, 2003. **30**(3): p. 401-12.
164. Santillan, A., et al., *Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range*. J Clin Oncol, 2005. **23**(36): p. 9338-43.
165. Prat, A., et al., *Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels*. Ann Oncol, 2009. **20**(2): p. 294-7.
166. Rustin, G.J., et al., *Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study*. Ann Oncol, 1996. **7**(4): p. 361-4.
167. Hopkins, M.L., et al., *Cancer antigen 125 in ovarian cancer surveillance: a decision analysis model*. Curr Oncol, 2007. **14**(5): p. 167-72.
168. Paik, E.S., et al., *Comparison of survival outcomes after recurrence detected by cancer antigen 125 elevation versus imaging study in epithelial ovarian cancer*. J Gynecol Oncol, 2016. **27**(5): p. e46.
169. Rustin, G.J., *Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed*. Ann Oncol, 2011. **22 Suppl 8**: p. viii45-viii48.
170. Lindemann, K., et al., *Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial*. Ann Oncol, 2016. **27**(8): p. 1505-10.
171. Zhen, S., et al., *Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: A meta-analysis*. Mol Clin Oncol, 2014. **2**(4): p. 559-566.

172. Steffensen, K.D., et al., *Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer*. *Oncol Lett*, 2016. **11**(6): p. 3967-3974.
173. Tanner, E.J., et al., *Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias?* *Gynecol Oncol*, 2010. **117**(2): p. 336-40.
174. Kubik-Huch, R.A., et al., *Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma*. *Eur Radiol*, 2000. **10**(5): p. 761-7.
175. Ricke, J., et al., *Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer*. *Eur Radiol*, 2003. **13**(5): p. 943-9.
176. Gu, P., et al., *CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Radiol*, 2009. **71**(1): p. 164-74.
177. Bhosale, P., et al., *Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(6): p. 936-44.
178. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. *Science*, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
179. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
180. Wooster, R. and B.L. Weber, *Breast and ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(23): p. 2339-47.