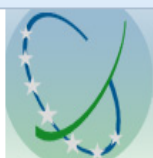


Linee Guida Patologie Oncologiche Ginecologiche – 2012

OVAIO



Basi Scientifiche per Linee Guida

in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche



Basi Scientifiche Linee Guida : Documenti

Cerca



Rosella Silvestrini

Documenti

Basi Scientifiche per Linee Guida

La formulazione dei testi ha seguito un iter comune per tutte le patologie e prevede:

- Identificazione della Patologia, mai precedentemente trattata per la formulazione del testo ex novo o già trattata per un suo aggiornamento;
- Identificazione del **Coordinatore di Patologia (CP)**, riconosciuto a livello nazionale ed internazionale, da parte del **Coordinatore Scientifico-Organizzativo (CSO)**;
- Identificazione dei componenti del **Gruppo di Studio (GS)**, Esperti nei vari settori dell'epidemiologia, diagnosi, anatomia patologica, caratterizzazione biomolecolare e terapia, nelle diverse forme chimiche, ormonali e fisiche, fino alle terapie palliative, e alle direzioni future, da parte del CSO e del CP;
- Acquisizione ed analisi critica-globale dei testi da parte del CSO e CP;
- Scelta dei membri del **Gruppo di Consenso (GC)** tra gli Esperti degli specifici settori, afferenti e rappresentativi delle più importanti Strutture Oncologiche Nazionali e Società Scientifiche del settore, da parte del CSO e del CP;
- Presa visione dei commenti formulati da parte del GC e conseguente eventuale modifica dei testi, con un'interazione, se necessaria, tra gli Esperti del GS e del GC;
- Revisione globale finale, concettuale ed editoriale, del documento da parte del CSO e CP.

Le **Basi Scientifiche** per la definizione di **Linee Guida** in ambito clinico fino ad ora formulate e stampate sono relative alle seguenti patologie:

- **Tumori Ginecologici (2012) - (Endometrio - Ovaio - Cervice)**

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.1 Epidemiologia

1.2 Fattori di rischio

1.1 Epidemiologia

Gli studi epidemiologici non possono ancor oggi fornire un quadro preciso della donna a rischio di tumore dell'ovaio, né orientare programmi di prevenzione o di diagnosi precoce. Tuttavia, una revisione globale degli aspetti epidemiologici dei tumori dell'ovaio può essere estremamente utile per capire le dimensioni e la rilevanza del problema, la sua evoluzione nel tempo, nonché il ruolo dei diversi fattori di rischio.

In questo capitolo verranno analizzati brevemente gli aspetti generali relativi all'andamento dell'incidenza e della mortalità nel tempo, anche in relazione alle diverse aree geografiche dell'Italia ed ai fattori di rischio.

Nel mondo si stimano 200.000 nuovi casi all'anno e nell'Unione Europea circa 60.000. Il cancro dell'ovaio rappresenta circa il 3% dei tumori delle donna, essendo il 2° dei tumori ginecologici dopo il cancro dell'utero. In Italia, sono circa 5.000 i nuovi casi e 3.000 i decessi all'anno, vale a dire che 1 donna su 70 è destinata ad ammalarsi e 1 su 100 a morire per tale neoplasia (1). Dagli anni '80, l'incidenza del cancro dell'ovaio è in diminuzione e nell'ultimo decennio, negli Stati Uniti e nell'Europa occidentale, si stima un declino di circa il 2% l'anno. Anche la mortalità è in diminuzione, ma solo di circa l'1% per anno; in particolare, dagli anni 2000 la flessione dell'incidenza in Italia è del 1,2% l'anno, mentre la flessione della mortalità del 1,4%.

Per incidenza, il cancro dell'ovaio rappresenta il 9° tumore (3,2% dell'incidenza totale), mentre per la mortalità è la 6° causa di morte (4,8% di tutti i tumori nelle donne). Il tasso standardizzato d'incidenza è di 14/100.000 e quello di mortalità di 8/100.000, in Italia. L'incidenza, ovviamente, cresce progressivamente con l'età ed è massima oltre 70 anni, con tassi superiori a 45/100.000; anche la mortalità segue lo stesso andamento ed i tassi oltre 70 anni sono di 40/1000.000 (1) (Figure 1a e 1b).

Figura 1a

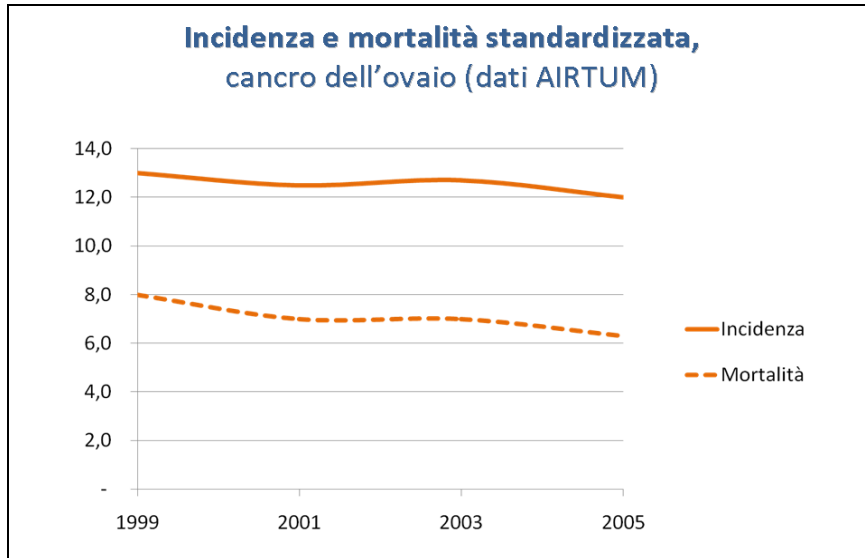
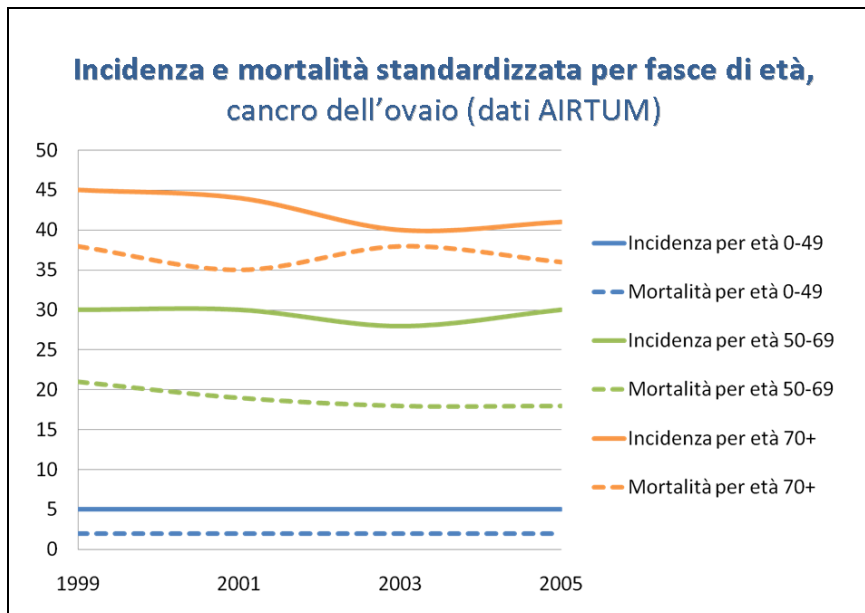


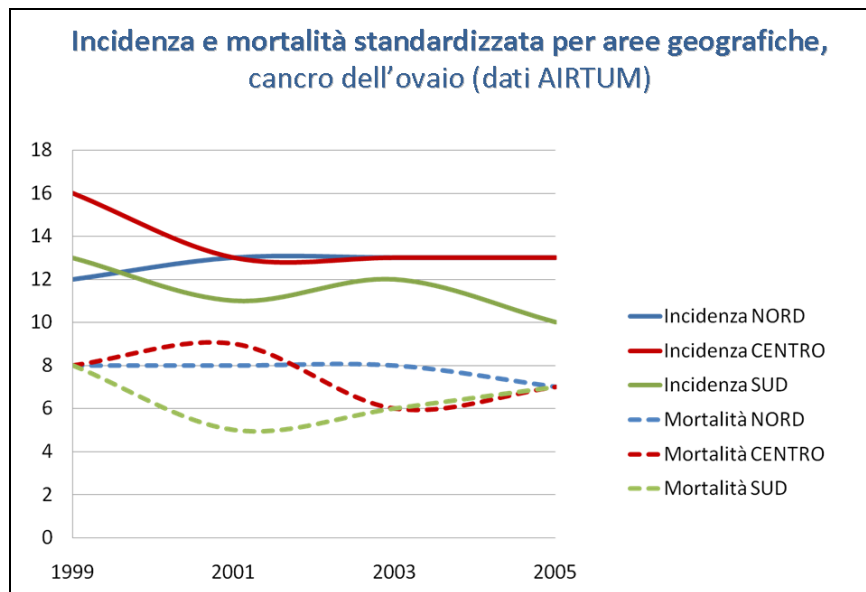
Figura 1b



Per la prevalenza, vale a dire il numero di malate viventi con tale neoplasia, si stima, in base ai dati dei Registri Tumori, che in Italia vi siano circa 40.000 donne viventi con tale neoplasia, vale dire circa 140 donne ogni 100.000 (2).

Per quanto concerne le differenze geografiche sia nell'incidenza sia nella mortalità, il Sud ha tassi lievemente inferiori (12 per incidenza e 6 per mortalità), anche se negli ultimi anni si nota una tendenza all'omogeneità. Anche la prevalenza è distribuita in modo non omogeneo, con circa 100 donne al Sud, 130 al Centro e circa 150 al Nord malate (1) (Figura 1c).

Figura 1c



La sopravvivenza relativa differisce a seconda dell'età: le donne con età < 65 anni hanno una sopravvivenza doppia (57%) rispetto alle donne > 65 anni (30%). Ovviamente, la sopravvivenza degli stadi iniziali è nettamente superiore (oltre il 90%), sfortunatamente meno del 10% di pazienti viene diagnosticata in questa fase. Per i casi con malattia confinata, la sopravvivenza a 5 anni è del 60% circa, mentre per i casi con metastasi è del 25% circa. La sopravvivenza relativa globale a 10 anni è di circa il 35% (3).

Questa sostanziale stabilità di incidenza e mortalità non lascia quindi supporre che alcun rilevante fattore di rischio sia stato introdotto negli ultimi anni.

D'altra parte, sebbene ogni confronto con dati di mortalità risalenti a 50-80 anni fa debba essere considerato con la massima cautela, sembra che circa un raddoppio della mortalità per tumore ovarico si sia verificato nella prima metà del secolo scorso. Un'analisi critica di questi dati ha mostrato però che, più che un'aspecifica "tendenza all'aumento", è possibile identificare una serie di variazioni nella mortalità per tumore ovarico nelle diverse generazioni di donne (coorti), che sono ben correlabili con le abitudini riproduttive delle coorti stesse. Il tasso di mortalità, ad esempio, era basso nelle generazioni nate alla fine dell'800, con un'elevata parità media (4-5 figli/donna), elevato nelle donne nate nella prima decade del '900, con bassa parità media (1-2 figli), essendo in età riproduttiva durante la grande depressione degli anni '30, di nuovo ridotto nelle donne nate negli anni '50, che si trovavano in età riproduttiva durante il cosiddetto *baby boom* post-bellico (4). L'ampiezza delle variazioni tra diverse aree geografiche, d'altra parte, può difficilmente essere attribuita soltanto a differenti abitudini riproduttive; infatti, mentre i Paesi sviluppati hanno tassi di incidenza $> 10/100.000$, i Paesi del terzo mondo riportano incidenze da 3 a 5 volte inferiori. Parte di questa differenza può essere attribuita ad artefatti legati ad una diversa accuratezza della diagnosi e della documentazione dei casi, ma l'ampiezza della variabilità suggerisce che alcuni fattori ambientali, tra cui ad esempio la dieta e le abitudini generali di vita, possano giocare un ruolo importante. Le correlazioni a livello internazionale e nazionale per tumore dell'ovaio, della mammella, dell'endometrio e del colon appaiono inoltre estremamente elevate e suggeriscono la possibilità che queste neoplasie abbiano una serie di fattori di rischio in comune (5).

1.2 Fattori di rischio

Storia ostetrica e fattori riproduttivi

Gli aspetti maggiormente indagati nell'eziologia del carcinoma ovarico hanno riguardato la storia ostetrica e riproduttiva; in particolare, la maggior parte degli studi ha riportato un minor numero di gravidanze ed una più bassa parità nei casi rispetto ai controlli. Inoltre, come peraltro nel caso del tumore della mammella, la stessa età della prima

gravidanza può influenzare il rischio del cancro dell'ovaio, che in alcuni studi appare diminuito in presenza di una prima gravidanza precoce. Questo fattore è emerso anche indipendentemente dal numero delle gravidanze e suggerisce pertanto che la prima gravidanza in età precoce possa conferire una specifica protezione. Il rischio relativo appare aumentato nelle donne con menarca precoce o menopausa tardiva. Quest'ultimo fattore acquista un peso particolare nelle donne d'età più avanzata. La forza dell'associazione varia da 1,5 a 3,0. Alcuni studi hanno inoltre riportato un aumento di rischio nelle donne non sposate e di classe sociale superiore. Queste due variabili, d'altra parte, potrebbero essere semplicemente riferibili ad un diverso *pattern* riproduttivo (6,7).

Fattori e farmaci ormonali

Come la gravidanza, anche l'uso di contraccettivi (la "pillola" combinata) diminuisce il rischio di insorgenza di neoplasie ovariche. La diminuzione del rischio potrebbe essere spiegata con l'ipotesi dell'ovulazione incessante di Fathalla, ripresa poi da Casagrande, che definisce il rischio in base al numero totale di ovulazioni nel corso dell'età fertile. Tale ipotesi si applica alle donne in pre-menopausa, portando a considerare un aumento di rischio del 2,5% per ogni anno di ovulazione completa della donna; tuttavia, poiché il numero di cicli fertili di una donna dipende da una serie di fattori ormonali e non, risulta difficile comprendere il meccanismo per cui l'uso di contraccettivi orali o la gravidanza risultino avere effetto protettivo per il cancro dell'ovaio. Più lungo è stato l'uso della pillola anticoncezionale e più basso è il rischio di sviluppare un tumore ovarico.

Rispetto alla terapia ormonale sostitutiva in menopausa, la questione è ancora controversa in quanto al contrario di quello riportato per il tumore della mammella, pochi studi evidenziano un aumento di rischio (8,9).

Farmaci stimolanti l'ovulazione

La stimolazione ovarica per mezzo di farmaci contro la sterilità sembra essere correlata con un aumento di rischio per cancro ovarico, sebbene non statisticamente significativo. Molti studi hanno evidenziato un aumento di rischio solo nelle nullipare e, in mancanza di dati riferiti anche a donne con figli, si è portati a supporre possibili errori dovuti a meccanismi di selezione delle donne. Comunque, un possibile ruolo per tali farmaci è plausibile, se si accetta la teoria dell'ovulazione

incessante. Inoltre, se sopraggiunge una gravidanza durante il trattamento, la percentuale di rischio ritorna ai valori della popolazione generale (10).

Allattamento

Numerosi studi hanno evidenziato un effetto protettivo dell'allattamento, tuttavia, i risultati non sono statisticamente significativi.

L'effetto sembra influenzato dal numero delle gravidanze, ponendo pertanto dubbi su un effetto diretto (11).

Familiarità

Un aumento di rischio è stato riscontrato nelle donne con storia familiare di cancro ovarico e cancro della mammella. L'anamnesi positiva per cancro dell'ovaio rappresenta il più importante fattore di rischio e pertanto le donne con storia familiare di cancro ovarico nelle parenti di primo grado sono da considerare ad alto rischio ($RR > 3$). Il rischio raddoppia se vi sono due o più parenti di primo grado con cancro ovarico. Inoltre, molti casi di cancro di ovaio e mammella sono stati riportati nella stessa famiglia (12).

Forme ereditarie di carcinoma ovarico

Il tumore ovarico in queste famiglie è caratterizzato da casi multipli di tumore al seno ed ovarico in generazioni successive, con età più giovane di insorgenza. Questa sindrome ereditaria è dovuta a due geni soppressori *BRCA1*, sul cromosoma 17q e *BRCA2*, sul cromosoma 13q. La trasmissione della mutazione è autosomica dominante, ma fortunatamente la frequenza di tale mutazione è molto bassa, pari a 0,0006, pertanto la proporzione di casi attribuita a tale mutazione è $< 5\%$. Un eccesso di cancro ovarico è stato anche riscontrato nella sindrome del carcinoma coloretale non poliposico ereditario (sindrome di Lynch II), una sindrome autosomica dominante, che determina un aumento di rischio di carcinoma coloretale non poliposico e dei carcinomi dell'endometrio, della mammella e dell'ovaio.

Alcuni studi hanno inoltre evidenziato un aumento di rischio modesto, anche per la presenza di familiari di primo grado con altri tumori, in particolare stomaco, intestino e linfomi.

La donna trattata per un pregresso tumore ha un rischio di sviluppare un secondo tumore (13,14).

Attività fisica

Diversi studi hanno evidenziato una relazione inversa tra attività fisica e rischio di cancro ovarico. Particolare rilevanza avrebbe l'attività fisica connessa ad attività lavorativa. Si ipotizza che tale attività possa ridurre i livelli di estrogeni ed il numero delle ovulazioni (15).

Dieta

La dieta è stata messa in relazione con il cancro dell'ovaio per la sua potenziale influenza sul processo di cancerogenesi; tuttavia, una quantificazione puntuale del rischio non è al momento disponibile. Numerosi studi sia prospettici sia retrospettivi hanno evidenziato un effetto protettivo della dieta ricca di vegetali e pesce; inoltre, alcuni studi evidenziano anche un ruolo protettivo del grano integrale oltre che delle fibre in genere. Viceversa, una dieta ricca di carne rossa e grassi sembra direttamente correlata con il cancro dell'ovaio. Tale relazione è meno evidente nelle forme mucinose (16,17). Per quanto riguarda i micronutrienti, alcuni studi hanno evidenziato una relazione inversa con la vitamina A, in particolare con il suo precursore beta-carotene.

Nessuna relazione viceversa è emersa con altri micronutrienti (vitamine C, D, E), mentre un lieve effetto protettivo è stato individuato per il calcio.

L'associazione di alto consumo di calcio e di vitamina D si è dimostrata alcune volte avere un effetto protettivo statisticamente significativo (18).

Recentemente, alcuni studi hanno valutato il ruolo dei flavonoidi, un vasto gruppo di polifenoli con attività antiossidante presenti in numerosi alimenti (frutta, vegetali, vino rosso, tè).

Un alto consumo di tali antiossidanti sembra avere un effetto protettivo oltre che per i tumori dell'apparato digerente ed urinario, anche per tale tipo di neoplasia (19).

Obesità

Sebbene l'obesità sia un chiaro fattore di rischio per gli altri tumori ginecologici e la mammella, la relazione con il cancro dell'ovaio non è chiara: alcuni studi riportano un'associazione con l'indice di massa corporea (BMI) $> 24 \text{ kg/cm}^2$.

Recentemente, sembra confermata l'ipotesi che abbia un ruolo il tipo di obesità, in quanto la distribuzione androide del grasso nelle donne aumenterebbe, seppur lievemente, il rischio di cancro ovarico, specie se tale obesità si instaura precocemente nel corso della vita (20).

Tutti gli altri fattori di rischio sporadicamente riferiti (malattie infettive dell'infanzia, in particolare la parotite, terapia estrogenica sostitutiva in menopausa, fumo di sigarette, caffè, talco, asbesto ed altri inquinanti industriali) non sembrano avere, allo stato attuale, una consistenza biologica tale da essere considerata più che ipotesi.

E' necessario inoltre ricordare che tutti i rischi relativi emersi, anche per i fattori più chiaramente riconosciuti, sono di entità limitata (in genere, non superiori a 2-2,5). Non sono quindi, congiuntamente alla natura stessa delle variabili, di grande valore ai fini di qualsiasi programma di prevenzione o di diagnosi precoce. A scopo esemplificativo, nella Tabella 1 sono riportati i rischi relativi emersi da uno studio caso-controllo multicentrico condotto in diverse regioni d'Italia.

L'unico fattore di rischio che può avere immediate ripercussioni a livello preventivo è la familiarità ovvero l'occorrenza multipla di tumori ovarici nella stessa famiglia.

In queste famiglie é ovviamente consigliabile una stretta sorveglianza.

Tabella 1 Rischio relativo e limiti di confidenza per i principali fattori di rischio per l'insorgenza dei tumori epiteliali dell'ovaio

	Stima del Rischio Relativo	Limiti di confidenza (95%)
<i>Familiarità per tumore ovarico/mammario</i>		
No	1 ^d	(-)
Sì	2,6	(2,0-3,5)
<i>Età al menarca</i>		
≤ 12	1 ^d	(-)
13-14	1,0	(0,8-1,1)
≥ 15	0,8	(0,6-1,0)
<i>Stato menopausale</i>		
Pre-menopausa	1 ^d	(-)
Post-menopausa	1,0	(0,8-1,4)
<i>Età alla menopausa</i>		
< 45	0,6	(0,5-0,9)
45-49	1,0	(0,8-1,2)
50-52	1 ^d	(-)
≥ 53	1,0	(0,7-1,2)

segue

Parità		
0	1 ^d	(-)
1	1,1	(0,8-1,5)
2	1,0	(0,8-1,3)
3	0,6	(0,5-0,9)
≤ 4	0,5	(0,3-0,7)
Età al primo parto		
< 20	1 ^d	(-)
20-24	1,3	(0,9-1,9)
25-29	1,4	(1,0-2,0)
≥ 30	1,5	(1,0-2,2)
Allattamento (mesi)		
Nessuno	1 ^d	(-)
< 8	1,2	(1,0-1,6)
≥ 8	1,0	(0,8-1,3)
Utilizzo di contraccettivi orali		
No	1 ^d	(-)
Sì	0,9	(0,7-1,2)
Durata di utilizzo di contraccettivi orali (mesi)		
< 25	1,0	(0,7-1,4)
25-59	1,3	(0,7-2,2)
≥ 60	0,5	(0,3-0,9)
Terapia ormonale sostitutiva		
No	1 ^d	(-)
Sì	1,1	(0,8-1,5)
Durata di terapia ormonale sostitutiva (mesi)		
< 25	0,9	(0,6-1,4)
≥ 25	1,4	(0,8-2,5)
Indice di massa corporea (BMI) (kg/cm²)		
< 20	1 ^d	(-)
20-24	1,0	(0,7-1,4)
25-29	0,8	(0,6-1,1)
≥ 30	1,1	(0,8-1,7)

d = categoria di riferimento

da: Chiaffarino et al. Ann. Oncol. 2001; 12(3):337-41.

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, Rapporto 2009: I trend dei tumori negli anni duemila (1998-2005). *Epidemiol & Prev 2009 Lug-Ott; 33:4-5 Suppl 1*
2. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, Rapporto 2010: La prevalenza dei tumori in Italia. Persone che convivono con un tumore, lungo sopravvivenenti e guariti. *Epidemiol & Prev 2010 Sett-Ott; 34:5-6 Suppl 2*
3. AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia. Rapporto 2007. Sopravvivenza. *Epidemiol & Prev 2007 Gen-Feb; 31:1 Suppl 1*
4. Beral V, Fraser P et al. Does pregnancy protect against ovarian cancer? *Lancet 1978 May; 1(8073):1083-7*
5. Curado MP, Edwards B et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Scientific Publications France 2007; Volume IX, Number 160. Available: <http://www-dep.iarc.fr/>*
6. Pelucchi C, Galeone C et al. Lifetime ovulatory cycles and ovarian cancer risk in 2 Italian case-control studies. *Am J Obstet Gynecol 2007 Jan; 196(1):83 e1-7*
7. Whiteman DC, Siskind V et al. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(1):42-6*
8. Bosetti C, Negri E et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer 2002; 102(3):262-5*
9. Tung KH, Wilkens LR et al. Effect of anovulation factors on pre- and postmenopausal ovarian cancer risk: revisiting the incessant ovulation hypothesis. *Am J Epidemiol 2005; 161(4):321-9*
10. Rossing MA, Tang MT et al. A case-control study of ovarian cancer risk in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol 2004; 160(11):1070-8*
11. Chiaffarino F, Pelucchi C et al. Breast feeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecol Oncol 2005 Aug; 98(2):304-8*
12. Negri E, Pelucchi C et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer 2003 Mar; 39(4):505-10*
13. Antoniou A, Pharoah PD 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 May; 72(5):1117-30*
14. Lindor NM, Petersen GM et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA.2006; 296(12):1507-17*
15. Tavani A, Gallus S et al. Physical activity and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer 2001 Feb 1; 91(3):407-11*

16. Bosetti C, Negri E et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001 Sep; 93(6):911-5
17. Prentice RL, Thomson CA et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(20):1534-43
18. Bidoli E, La Vecchia C et al. Micronutrients and ovarian cancer: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2001 Nov; 12(11):1589-93
19. Rossi M, Negri E et al. Flavonoids and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2008 Aug 15; 123(4):895-8
20. Dal Maso L, Franceschi S et al. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer* 2002 Sep; 38(13):1769-74

2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

2.1 Tumori della superficie epiteliale

2.2 Tumori stromali e dei cordoni sessuali

2.3 Tumori a cellule germinali

2.4 Tumori metastatici

L'ovaio costituisce la sede di un'ampia varietà di tumori, sia primitivi sia secondari. La classificazione attualmente in uso, formulata nel 1999 dal WHO ed approvata dall'*International Society of Gynecological Pathologists*, si basa su principi di istogenesi e sull'istotipo differenziativo (1). Si distinguono 4 categorie principali:

- 1) **Tumori epiteliali**: costituiscono la categoria di gran lunga più frequente: 75% di tutti i tumori ovarici e 90-95% di quelli maligni; deriverebbero dall'epitelio celomatico, che normalmente riveste la superficie ovarica. E' un epitelio multipotenziale, in grado di differenziare verso altri tipi di epitelio; questa derivazione giustificerebbe la grande varietà di tumori epiteliali riconoscibili. Una recente ipotesi farebbe originare dalla tuba, tramite la colonizzazione dell'epitelio di superficie, la maggior parte dei tumori ovarici epiteliali. Un'altra quota di neoplasie ovariche originerebbe da focolai di endometriosi (2).
- 2) **Tumori stromali e dei cordoni sessuali**: rappresentano circa l'8% di tutti i tumori ovarici ed il 7% delle forme maligne; derivano dalla componente stromale e dai cordoni sessuali della gonade in fase di sviluppo. Questa categoria di tumori può contenere uno o più tipi cellulari: cellule della granulosa, tecali, luteiniche, di Sertoli, Leydig e fibroblasti, in varie combinazioni.
- 3) **Tumori delle cellule germinali**: sono relativamente frequenti nella loro controparte benigna (circa 1/4 dei tumori ovarici), costituiscono solo il 3-7% delle forme maligne. Derivano dalle cellule germinali primordiali migrate nell'ovaio dal sacco vitellino.
- 4) Infine, una categoria di **tumori miscelanei**, **tumori ad incerta classificazione**, più rari, la cui trattazione va oltre gli scopi di questo documento.

Inoltre, l'ovaio è di frequente sede di **tumori metastatici** ed almeno il 6-7% delle masse ovariche è in realtà originante da altra sede (talora clinicamente occulta).

2.1 Tumori della superficie epiteliale

I tumori della superficie epiteliale sono stratificati in benigni, *borderline* e maligni, sulla base della proliferazione cellulare, dell'atipia nucleare e dell'invasione stromale (Tabella 1) (3).

Tabella 1 Tumori epiteliali di superficie

<i>Tumori sierosi</i>
<p>Benigni Cistoadenoma e Cistoadenoma papillare Papilloma di superficie Adenofibroma e Cistoadenofibroma</p> <p><i>Borderline</i> (o a basso potenziale di malignità) Tumore cistico e tumore cistico papillare Tumore papillare di superficie Adenofibroma e Cistoadenofibroma</p> <p>Maligni Adenocarcinoma, Adenocarcinoma papillare e Cistoadenocarcinoma Adenocarcinoma papillare superficiale Adenofibroma maligno e Cistoadenofibroma maligno</p>
<i>Tumori mucinosi di tipo endocervicale e di tipo intestinale</i>
<p>Benigni Cistoadenoma Adenofibroma e Cistoadenofibroma</p> <p><i>Borderline</i> (o a basso potenziale di malignità) Tumore cistico Adenofibroma e Cistoadenofibroma</p> <p>Maligni Adenocarcinoma e Cistoadenocarcinoma Adenofibroma e Cistoadenofibroma maligno</p>

segue

<i>Tumori endometrioidi</i>
<p>Benigni Cistoadenoma Adenofibroma e Cistoadenofibroma <i>Borderline</i> (o a basso potenziale di malignità) Tumore cistico Adenofibroma e Cistoadenofibroma Maligni Adenocarcinoma e Cistoadenocarcinoma Adenofibroma maligno e Cistoadenofibroma maligno Epitelio-stromali Adenosarcoma, omologo ed eterologo Tumore (carcinosarcoma) misto mesodermico (Mulleriano), omologo ed eterologo Sarcoma stromale</p>
<i>Tumori a cellule chiare</i>
<p>Benigni Cistoadenoma Adenofibroma e Cistoadenofibroma <i>Borderline</i> (o a basso potenziale di malignità) Tumore cistico Adenofibroma e Cistoadenofibroma Maligni Adenocarcinoma e Cistoadenocarcinoma Adenofibroma maligno e Cistoadenofibroma maligno</p>
<i>Tumori a cellule transizionali</i>
<p>Tumore di Brenner Tumore di Brenner proliferante (a malignità <i>borderline</i>)</p>

Tumori sierosi

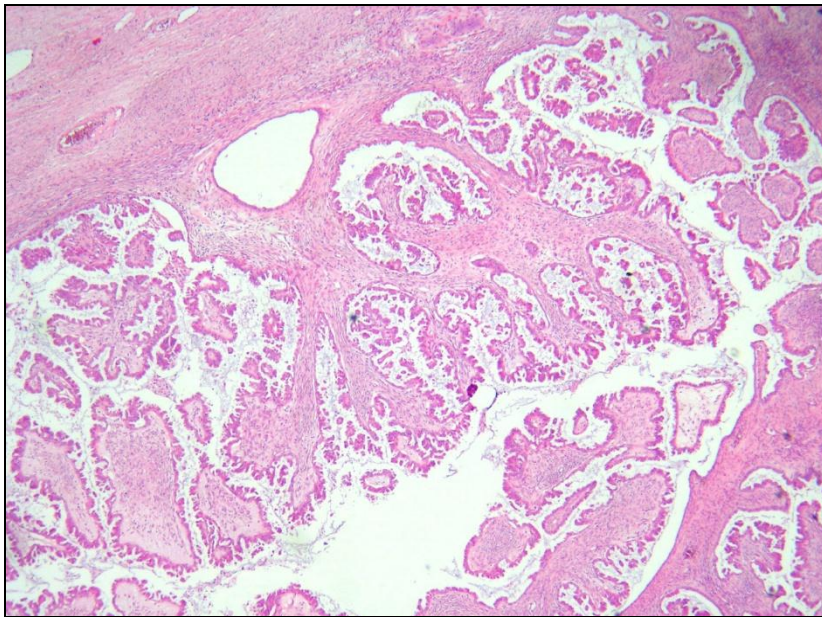
Nel mondo occidentale, costituiscono il 30-40% di tutti i tumori ovarici. Il 70% è benigno, il 5-10% è *borderline*, il 20-25% è carcinoma.

Tumori sierosi benigni: si presentano usualmente come lesioni cistiche uniloculari o multiloculari, più raramente come lesioni papillari esofitiche. Possono essere bilaterali nel 20% dei casi. In alcuni di questi tumori sono evidenti papille a stroma fibromatoso, aggettanti nel lume. All'esame microscopico, le cisti e le papille appaiono rivestite da epitelio di tipo sieroso, disposto in un unico strato, senza

atipie né attività mitotica. Quando i tumori sono cistici, si definiscono cistoadenomi, quando si presentano con papille a stroma fibromatoso, si definiscono cistoadenofibroma; la proliferazione esofitica configura il papilloma di superficie.

Tumori sierosi borderline: il 70% di tali tumori si presenta allo stadio I, è cioè confinato ad uno o ad entrambe le ovaie. Microscopicamente, i tumori sierosi *borderline* sono usualmente cistici multiloculari e contengono numerose papille (crescita endofitica). In almeno il 40% dei casi, tuttavia, si presentano come papille emergenti dalla superficie dell'ovaio (crescita esofitica), più frequentemente associata ad impianti extraovarici (vedi in seguito). Microscopicamente, i tumori sierosi *borderline* sono caratteristicamente costituiti da papille edematose e/o da ghiandole rivestite da cellule colonnari pluristratificate, con atipie di grado lieve-moderato (Figura 1).

Figura 1



Le cellule neoplastiche usualmente non infiltrano lo stroma, ma in rari casi possono invadere lo stroma per un massimo di 10 mm² (4). Una nuova classificazione proposta da Kurman et al. nel 1996, e successivamente accettata dopo lunghe diatribe, separa i tumori

borderline convenzionali da quelli con aspetti micropapillari o cribriformi, considerando questi ultimi, a tutti gli effetti, carcinomi sierosi intra-epiteliali (5).

Una caratteristica peculiare dei tumori *borderline* sono i cosiddetti impianti: si tratta di localizzazioni a distanza di tumori *borderline* e sono distinte in due principali categorie: impianti non invasivi ed impianti invasivi. Nella maggioranza dei casi (90%), si rinvencono impianti non invasivi, a loro volta suddivisi in epiteliali e desmoplastici, a seconda che siano costituiti da sole cellule neoplastiche oppure associati a stroma desmoplastico. Gli impianti non invasivi sono spesso confinati sulla superficie del peritoneo.

Gli impianti invasivi, invece, infiltrano il tessuto circostante e si contraddistinguono per i contorni irregolari, assomigliando a metastasi di carcinoma di basso grado (6).

La natura degli impianti è correlata con la prognosi del tumore stesso. I tumori *borderline* senza impianti o con impianti non invasivi hanno una prognosi eccellente; i tumori *borderline* con impianti invasivi hanno una prognosi simile a quella dei carcinomi di basso grado.

Carcinomi sierosi: alla presentazione, il 16% dei casi appare confinato ad uno o ad entrambe le ovaie (stadio I); l'11% è a localizzazione pelvica (stadio II); nel 55% dei casi, la localizzazione è nell'addome superiore e/o ai linfonodi (stadio III) e nel 18% è ad estensione extra-addominale (stadio IV).

Microscopicamente, possono avere aspetto solido o cistico e contenere aree necrotiche ed emorragiche. All'esame microscopico, le cellule neoplastiche mostrano atipie nucleari ed invasione distruttiva dello stroma.

Per il *grading* di questi tumori, si preferisce attualmente adottare il sistema proposto da Malpica (7):

- basso grado: carcinoma sieroso costituito da atipia nucleare lieve o al massimo moderata, conta mitotica ≤ 12 mitosi x 10 HPF (*High Power Field*);
- alto grado: carcinoma sieroso costituito da polimorfismo nucleare ed atipie nucleari severe e conta mitotica > 12 mitosi x 10 HPF.

Tumori mucinosi

Costituiscono il 15% dei tumori ovarici nel mondo occidentale. L'80% dei tumori mucinosi è benigno, ma il restante 20%, nella sua variante

intestinale, può contenere nella stessa lesione aree di tipo benigno, *borderline* e maligno. Per tali motivi, è opportuno eseguire un campionamento esteso della neoformazione.

Esistono due sottotipi: intestinale ed endocervicale.

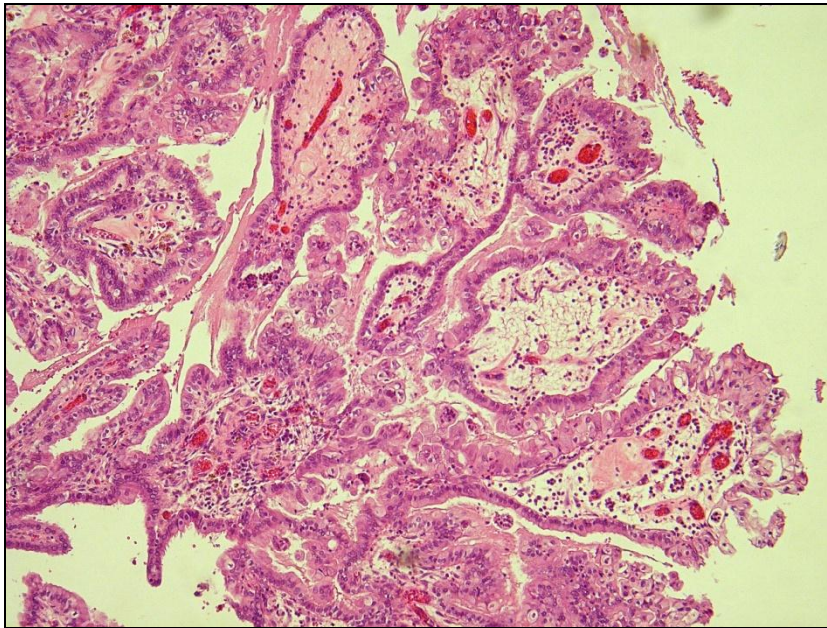
Tumori mucinosi di tipo intestinale: si presentano spesso come masse di grosso volume, che raggiungono un diametro sino a 30 cm ed un peso di molti chilogrammi. Appaiono in genere come neoformazioni cistiche multiloculate con aree solide. In genere, sono masse monolaterali. All'esame microscopico si evidenzia che le singole cisti sono rivestite da epitelio mucinoso monostratificato, sono interposte cellule globose e talvolta anche cellule di Paneth. Focalmente, si possono osservare tratti di epitelio pluristratificato, con atipie lievi o moderate e senza aspetti di invasione dello stroma. Tali aspetti si definiscono *borderline*, quando coinvolgono più del 10% del tumore. Nel 19% dei casi, i tumori *borderline* sono associati ad aree di microinvasione, che tuttavia non modificano la prognosi.

I carcinomi mucinosi, che costituiscono appena il 3% dei carcinomi ovarici, mostrano atipie di grado severo e franca invasione dello stroma. Si riconoscono due diversi *pattern* di invasione, che vanno segnalati nei referto finale. Infatti, i carcinomi possono invadere con *pattern* espansivo (correlabile ad una migliore prognosi) oppure invadere lo stroma con *pattern* di tipo infiltrativo, a singole cellule. Questa modalità di infiltrazione è correlata a peggiore prognosi (8).

Tumori mucinosi di tipo endocervicale: nella forma benigna, questa variante mostra un epitelio di rivestimento simile a quello endocervicale. Microscopicamente, si presenta in genere come una formazione cistica prevalentemente uniloculare (diametro medio di 8 cm). I tumori mucinosi endocervicali *borderline* sono bilaterali nel 40% dei casi e nel 30-50% si associano ad endometriosi; all'apertura, mostrano una proliferazione papillare endofitica costituita da papille larghe e di colorito giallastro. Microscopicamente, le papille sono rivestite da cellule poligonali con ampio citoplasma eosinofilo; le atipie nucleari sono in genere lievi-moderate ed è presente modesta attività mitotica. Lo stroma delle papille appare caratteristicamente infiltrato da granulociti neutrofili (Figura 2). Questi sono tipicamente presenti anche nel materiale mucinoso, al di fuori delle cellule epiteliali. Nel 10% dei casi possono evidenziarsi aspetti di microinvasione. L'evoluzione maligna di tali

tumori è rappresentata per lo più da forme di carcinoma endometriode o di carcinoma a cellule chiare (9).

Figura 2



Tumori endometrioidi

Poiché istologicamente hanno molte analogie con i tumori sierosi, specie nelle forme benigne, è difficile stabilire la reale frequenza di questi tumori. Si ritiene comunque che costituiscano il 3% di tutti i tumori ovarici epiteliali, mentre la forma maligna di carcinomi endometrioidi costituisce circa il 15% dei carcinomi ovarici. I tumori endometrioidi sono associati ad endometriosi nello stesso ovaio o nella pelvi, in almeno un terzo dei casi. Macroscopicamente, la morfologia non è distinguibile da quella di altri tumori di superficie; si può presentare come lesione cistica o solida. Microscopicamente, i **cistoadenomi endometrioidi** sono rivestiti da cellule cuboidali di tipo endometriode e spesso associati ad uno stroma di tipo fibromatoso. I tumori **borderline** mostrano aumento della componente epiteliale rispetto a quella stromale e l'aspetto istologico ricorda il quadro morfologico dell'iperplasia complessa endometriale con atipie;

si associano frequentemente aree di metaplasia squamosa e morulare. La maggior parte dei tumori *borderline*, al momento della presentazione, sono allo stadio I. I **carcinomi endometrioidi** mimano la controparte dei tumori uterini e sono graduati con il sistema FIGO applicato per i carcinomi endometriali. I carcinomi endometrioidi ovarici possono mostrare aspetti inusuali e fra questi si segnalano la variante a cellule secretorie e quella rassomigliante ai tumori dei cordoni sessuali.

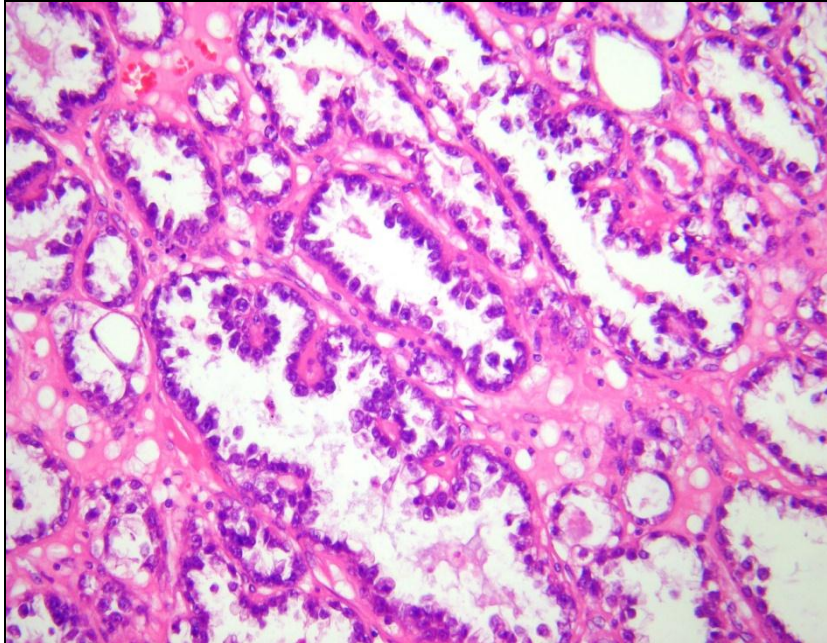
I **tumori mesodermici misti maligni (MMMT)** costituiscono meno dell'1% di tutti i tumori ovarici ed assomigliano alla loro controparte uterina. Sono tumori di grosse dimensioni e mostrano ampie aree di emorragia e necrosi. Istologicamente, si presentano come una neoplasia bifasica, la cui componente epiteliale può essere di tipo endometrioido o sieroso e con una componente sarcomatosa di alto grado, che a sua volta può essere di tipo omologo, costituita da cellule fusate, con alto grado di anaplasia oppure eterologa, quando sono riconoscibili tessuti estranei all'ovaio. Nella maggior parte dei casi, all'atto della diagnosi si presentano in stadi avanzati.

L'**adenosarcoma** ed il **sarcoma dello stroma endometriale** sono neoplasie rare, che possono originare dall'ovaio, associate ad endometriosi nel 50% dei casi. L'adenosarcoma è istologicamente caratterizzato da ghiandole di tipo endometrioido benigne, attorno alle quali si affollano cellule sarcomatose con atipie ed incremento dell'attività mitotica. Il sarcoma dello stroma endometriale si presenta, invece, come una proliferazione di cellule stromali rassomiglianti alle cellule dello stroma endometriale in fase proliferativa. Nell'80% dei casi, sono neoplasie monolaterali.

Tumori a cellule chiare

Di questo istotipo, le forme benigne sono rare, i tumori *borderline* costituiscono meno dell'1% dei tumori ovarici, mentre il carcinoma a cellule chiare costituisce il 5% di tutti i tumori ovarici.

I tumori a cellule chiare sono prevalentemente monolaterali (98%) e sono frequentemente associati ad endometriosi. Macroscopicamente, si presentano come lesioni solide o cistiche. Il *pattern* di crescita è vario: solido, tubulo-cistico, papillare e, più spesso, è rappresentato da una combinazione di tutti. Istologicamente, è costituito da cellule *hob-nail*, cellule chiare, cellule ossifile e cellule piatte, in varie proporzioni (Figura 3).

Figura 3**Tumori transizionali**

In oltre il 90% dei casi, si presentano nella forma benigna, conosciuta come **tumore di Brenner**, che costituisce il 5% dei tumori benigni di superficie; nel 3-5% dei casi, hanno morfologia e comportamento da tumore *borderline* ed in meno del 5% si presentano nella forma maligna.

I tumori di Brenner sono unilaterali nel 90% dei casi. Istologicamente, sono costituiti da multipli nidi rotondeggianti od ovalari di cellule transizionali, circondati da prominente stroma fibroso. Nel tumore di Brenner benigno, le cellule transizionali sono tipiche; nelle forme *borderline*, le cellule mostrano atipie comparabili a quelle dei carcinomi transizionali della vescica di grado 2 o 3. Nei tumori maligni, infine, le cellule mostrano severe atipie e si identificano aree di invasione dello stroma.

I **carcinomi transizionali** rappresentano un gruppo a parte rispetto ai tumori di Brenner, perché sono costituiti soltanto da componente maligna. Raramente si presentano in forma pura (10).

Tumori squamosi

I carcinomi squamosi sono molto rari. La maggior parte origina da teratomi ovarici maturi ed una minoranza da focolai di endometriosi.

Carcinomi indifferenziati

I carcinomi indifferenziati costituiscono il 5% dei tumori ovarici di superficie. In genere, sono costituiti da cellule uniformi con atipie severe in *pattern* solido.

Proposta di nuova classificazione dei tumori ovarici epiteliali di superficie

Sulla base di una serie di studi, Kurman (11) nel 2004 ha proposto una nuova classificazione, dualistica, dei tumori ovarici, dividendoli in due tipi. Nel tipo I, ha incluso i carcinomi sierosi di basso grado, i carcinomi endometrioidi, i carcinomi mucinosi ed i carcinomi a cellule chiare e nel tipo II, i carcinomi sierosi di alto grado, i carcinomi indifferenziati ed i tumori mesodermici misti maligni. Successivamente, nel 2011 ha diviso i tumori endometrioidi in due categorie, i tumori a basso grado (comprendenti G1 e G2 FIGO) ed i tumori endometrioidi ad alto grado G3 FIGO ed ha inserito i tumori endometrioidi di basso grado nel tipo I e quelli di alto grado nel tipo II.

I tumori di tipo I sono caratterizzati da lenta crescita, basso stadio alla presentazione, scarsa aggressività, basso grado e stabilità genetica. I tumori di tipo II, invece, sono caratterizzati da morfologia simile, rapida crescita, alto stadio alla presentazione, alta aggressività, alto grado ed instabilità genetica. Si tratta di neoplasie aggressive, con capostipite il carcinoma sieroso di alto grado, responsabili del 90% dei decessi per tale patologia.

2.2 Tumori stromali e dei cordoni sessuali

Rappresentano il 6% di tutti i tumori ovarici e sono classificati in base al tipo di cellula di origine (Tabella 2).

Tabella 2 Tumori stromali e dei cordoni sessuali

<p>Tumore a cellule della granulosa</p> <ul style="list-style-type: none"> - adulto - giovanile <p>Gruppo dei tumori tecoma-fibroma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroma - Fibroma cellulato - Fibroma mitoticamente attivo - Fibrosarcoma - Tecoma: tipico, luteinizzato - Tumore stromale a cellule di Leydig - Tumore stromale sclerosante - Tumore stromale a cellule ad anello con castone <p>Mixoma</p> <p>Tumore stromale microcistico</p> <p>Tumori a cellule stromali - Sertoli</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumore a cellule di Sertoli - Tumore a cellule di Sertoli-Leydig: ben differenziato, a grado intermedio di differenziazione, scarsamente differenziato (sarcomatoide) <p>Tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari</p> <p>Ginandroblastoma</p> <p>Tumore a cellule steroidee</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luteoma stromale - Tumore a cellule di Leydig (tumore a cellule ilari): tumore a cellule ilari, tumore a cellule di Leydig non di tipo ilare. - Non classificato
--

Tumori a cellule della granulosa

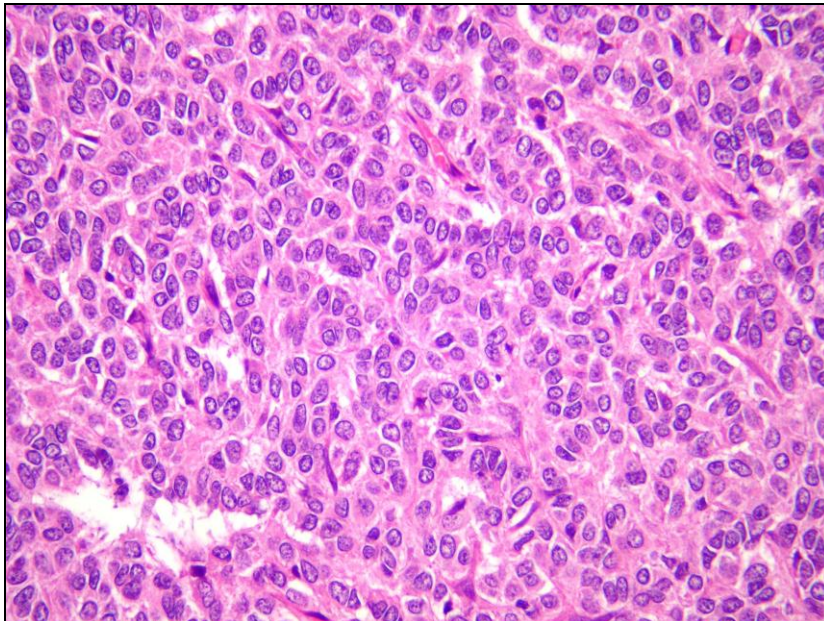
Costituiscono il 12% dei tumori stromali e dei cordoni sessuali. Sono divisi in due categorie: tumori a cellule della granulosa di tipo adulto e tumori a cellule della granulosa di tipo giovanile.

Tumore a cellule della granulosa di tipo adulto: costituiscono l'1-2% di tutti i tumori ovarici. Si presentano più frequentemente in età adulta peri-menopausale (picco: età 50-55 anni), sono associati a manifestazioni endocrine (ad esempio, menometrorragie, iperplasia endometriale); il 10% di questi può rompersi in addome ed essere causa di emoperitoneo.

Il 95% dei tumori della granulosa è monolaterale. La superficie di taglio è tipicamente solida con aree cistiche. Istologicamente, sono costituiti da cellule linfocito-simili, con scarso citoplasma e nucleo pallido, uniforme, spesso con incisure che conferiscono il classico aspetto “a chicco di caffè” (Figura 4). Le cellule neoplastiche tendono ad aggregarsi in strutture solide, cordonali, follicolari (corpi di Call-Exner), insulari e sarcomatoidi (cellule fusate, a somiglianza di un fibroma cellulare), *pattern* che possono presentarsi in forma pura oppure mescolati tra loro.

I tumori a cellule della granulosa hanno solitamente un basso indice mitotico ($< 3 \times 10$ HPF, nel 75% dei casi), ma in alcuni casi la conta mitotica può essere elevata. Le cellule sono diffusamente positive alla reazione immunohistochimica per Vimentina, Inibina, Calretinina e CD56. La maggior parte dei tumori della granulosa si presenta alla diagnosi allo stadio I. Il tumore della granulosa può recidivare anche a distanza di molti anni. Al momento, l'unico fattore prognostico, universalmente riconosciuto, è lo stadio della malattia al momento della presentazione (12).

Figura 4



Tumori a cellule della granulosa di tipo giovanile: il 90% di questi tumori si presenta nelle donne nelle prime tre decadi. Istologicamente, tali tumori sono costituiti da aggregati solidi di cellule interrotti da occasionali follicoli. Le cellule neoplastiche hanno ampio citoplasma eosinofilo, con nuclei ipercromatici senza incisure e con atipie di grado variabile. L'attività mitotica è generalmente vivace.

Tumori del gruppo fibroma-tecoma

I ***fibromi*** rappresentano il 4% dei tumori ovarici e hanno un diametro medio di circa 6 cm. L'1% dei fibromi si associa ad ascite ed effusione pleurica (Sindrome di Meigs), che recedono rapidamente dopo tumorectomia. Microscopicamente, i fibromi si presentano per lo più in forma solida. Istologicamente, sono costituiti da cellule fusate, che si uniscono in fascicoli con *pattern* storiforme. L'attività mitotica è bassa. Quando il fibroma ovarico mostra ipercellularità ed un'attività mitotica sino a 3 figure x 10 HPF, viene definito fibroma cellulato; se l'attività mitotica supera le 3 figure x 10 HPF, viene definito fibroma mitoticamente attivo. I fibromi cellulati ed i fibromi mitoticamente attivi possono recidivare (13).

Il ***tecoma*** insorge tipicamente in età post-menopausale e, spesso, si associa a manifestazioni estrogeniche come il sanguinamento uterino; la superficie di taglio appare solida e giallastra. Istologicamente, i tecomi sono costituiti da aggregati solidi di cellule con bordi mal definiti, citoplasma abbondante denso o vacuolizzato e nucleo rotondeggiante senza atipie. L'attività mitotica è scarsa od assente.

Rari casi di tecoma luteinizzati sono associati a lesioni peritoneali, interpretate come peritonite sclerosante.

I ***tumori stromali sclerosanti*** rappresentano delle varianti di fibroma, che si presentano nelle prime tre decadi. Istologicamente, sono costituiti da multipli lobuli di cellule fibroblastiche rotonde e cellule vacuolizzate, separati da stroma fibroso.

Tumori a cellule di Sertoli: sono tipicamente unilaterali e di dimensione elevata (in media 9 cm). Hanno colorito giallastro e si presentano come masse solide. Istologicamente, sono caratterizzati da tubuli rotondeggianti o allungati, spesso aggregati in lobuli separati da tessuto stromale fibroso ialinizzato. I tubuli sono rivestiti da cellule cuboidali con citoplasma abbondante, intensamente eosinofilo oppure pallido e vacuolizzato.

Tumori a cellule di Sertoli-Leydig: si distinguono forme ben differenziate (10%), moderatamente differenziate (50%) e poco differenziate (35%). Queste ultime due categorie possono contenere elementi eterologhi (20%). Sono tumori tipicamente monolaterali e di colorito giallastro. I tumori di Sertoli-Leydig ben differenziati sono costituiti da cellule di Sertoli aggregate in tubuli disposti in lobuli separati da stroma, in cui sono presenti le cellule di Leydig, riconoscibili per l'ampio citoplasma eosinofilo. Nei tumori di grado intermedio, le cellule di Sertoli hanno un aspetto più immaturo. Si osservano figure mitotiche. I tumori di Sertoli-Leydig poco differenziati sono privi degli aspetti della lobulazione e tendono ad essere neoplasie diffuse costituite da cellule di Sertoli immature con indice mitotico > 10 mitosi x 10 HPF, simulanti un quadro di fibrosarcoma (14).

Tumori stromali e dei cordoni sessuali misti e non classificabili

Ginandroblastoma: è un tumore molto raro, che si può riscontrare a qualsiasi età, ma che è spesso associato a sindromi genetiche riguardanti la differenziazione sessuale, costituito da cellule mature di derivazione ovarica (granulosa-cellule stromali) e di derivazione testicolare (cellule di Sertoli).

Il ***tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari*** (SCTAT) è in un terzo dei casi associato alla sindrome di Peutz-Jeghers e per due terzi sporadico.

Infine, le ***forme inclassificate*** costituiscono il 10% dei tumori della categoria. Hanno aspetti istologici intermedi fra il tumore a cellule della granulosa di tipo adulto ed il tumore di Sertoli.

Tumori a cellule steroidee

Costituiscono una categoria a parte molto rara ($< 0,1\%$ di tutti i tumori ovarici). Sono suddivisi in tumori ad istogenesi riconosciuta (***luteoma stromale*** e ***tumore a cellule di Leydig***) e tumori di incerta origine, come i ***tumori a cellule steroidee NOS*** (non altrimenti specificati). Il tumore a cellule di Leydig è caratterizzato da manifestazioni androgeniche ed in genere è di piccole dimensioni (diametro medio 3 cm). L'esame microscopico rileva un nodulo ben circoscritto, brunastro, localizzato nella regione ilare dell'ovaio, composto da proliferazione di cellule di Leydig, nel cui contesto si rinvengono cristalli di Reinke. I tumori steroidei non altrimenti specificati costituiscono il 60% dei tumori steroidei e si presentano in donne di media età (43 anni).

Il 50% è associato a manifestazioni androgeniche. Questi tumori sono ben circoscritti, di colorito giallastro e frequentemente monolaterali (95%). L'esame microscopico evidenzia un *pattern* diffuso di cellule poligonali e rotondeggianti, con abbondante citoplasma eosinofilo o vacuolizzato. I nuclei sono centrali e mostrano nucleolo prominente. I criteri di malignità comprendono la dimensione (diametro ≥ 7 cm, 78%), la conta mitotica (> 2 mitosi x 10 HPF, 92%), la necrosi (86%), l'emorragia (77%) e le atipie di grado moderato-severo (64%).

2.3 Tumori a cellule germinali

I tumori ovarici a cellule germinali costituiscono il 30% di tutti i tumori ovarici; il 95% è costituito da teratomi ovarici maturi (cisti dermoidi). Nei Paesi occidentali le forme maligne rappresentano il 2% dei cancri ovarici (Tabella 3).

Tabella 3 Tumori germinali

Disgerminoma
Tumore del sacco vitellino (tumore del seno endodermico)
Carcinoma embrionario
Poliembrioma
Coriocarcinoma
Teratoma
- Immaturo
- Maturo: solido, cistico (cisti dermoide), con tumore secondario (specificare il tipo), fetiforme (<i>homunculus</i>)
- Monodermico: Struma con tumore secondario (specificare il tipo), Carcinoide: insulare, trabecolare.
- <i>Strumal carcinoid</i>
- Carcinoide mucinoso
- Tumori neuroectodermici (specificare il tipo)
- Tumore sebaceo
- Altri
- Misti

Disgerminoma

Rappresenta il 50% dei tumori germinali maligni; si presenta in donne fra 15 e 30 anni. Ha un diametro medio di 15 cm ed è usualmente solido con una superficie rilevata ed irregolare. Focolai di necrosi e di emorragia sono spesso presenti. Il disgerminoma è bilaterale nel 20% dei casi. Istologicamente, è costituito da cellule germinali primordiali aggregate in nidi di variabili dimensioni e, occasionalmente, in singole cellule, separate da stroma fibroso infiltrato da linfociti. Le cellule neoplastiche mostrano una chiara membrana citoplasmatica, citoplasma chiaro e nucleo rotondeggiante con nucleolo prominente. Le figure mitotiche sono numerose. Sono positive alla reazione immunohistochimica per OCT4 e PLAP, nel 90% dei casi anche per c-Kit e l'infiltrato linfocitario è composto da linfociti di tipo T, CD3 positivi (15).

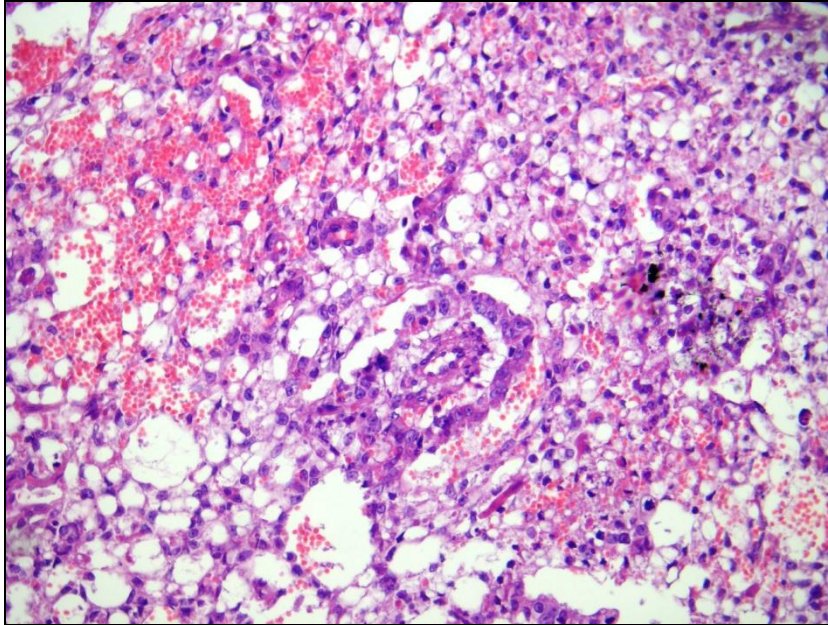
Tumore del sacco vitellino

Il tumore del sacco vitellino rappresenta il secondo tumore più frequente della categoria delle cellule germinali. Il picco di frequenza è all'età di 19 anni. Questi tumori sono invariabilmente monolaterali e frequentemente di larghe dimensioni (diametro 15 cm). Sono presenti estese e diffuse aree di necrosi e di emorragia.

Istologicamente, mostrano una mescolanza di *pattern* diversi: il più frequente è il *pattern* reticolare, caratterizzato da microcisti rivestite da cellule germinali primordiali con nucleoli prominenti e vivace attività mitotica.

Il *pattern* pseudopapillare è l'aspetto più distintivo ed è caratterizzato dalla presenza di corpi di Schiller-Duval (Figura 5). Le cellule neoplastiche sono caratteristicamente positive alla reazione immunohistochimica per alfa-fetoproteina.

Figura 5



Carcinoma embrionale

In forma pura è piuttosto raro; più spesso, costituisce una componente di un tumore germinale misto; macroscopicamente, si presenta come una massa solida monolaterale con aree di necrosi ed emorragia. Le figure mitotiche sono numerose. Le cellule neoplastiche risultano positive alla reazione immunohistochimica per CD30 e negative per CD117 e PLAP.

Coriocarcinoma non gestazionale

E' un tumore estremamente raro, che si presenta in genere come una neof ormazione solida monolaterale, con aree necrotiche ed emorragiche. Istologicamente, è costituito da una mescolanza di cellule trofoblastiche mononucleate e cellule sinciziotrofoblastiche multinucleate.

Teratoma immaturo

Questi tumori costituiscono il 10-20% dei tumori maligni nelle prime due decadi. L'aspetto macroscopico è, in genere, quello di una massa ovarica monolaterale di grosse dimensioni, con aree di necrosi e di emorragia. In almeno un terzo delle pazienti, si associano localizzazioni

extra-ovariche. L'aspetto istologico peculiare è dato dalla presenza di tessuto embrionario immaturo, prevalentemente costituito da neuroectoderma: rosette e tubuli neuroepiteliali e focolai cellulati di glia mitoticamente attiva.

Possono coesistere altri elementi embrionari immaturi come mesenchima immaturo. Le strutture immature sono mescolate con strutture mature. E' molto importante valutare la quantità di tessuto immaturo, poiché questo determina il grado istologico sia del tumore primitivo sia delle metastasi. Gli impianti o metastasi sono usualmente immaturi, ma raramente possono essere costituiti da tessuto gliale maturo (gliomatosi peritoneale).

Teratomi maturi

Costituiscono il tumore ovarico più frequente. Si possono riscontrare a qualsiasi età, anche se prediligono il periodo riproduttivo.

Nel 15% dei casi sono bilaterali. I teratomi maturi si presentano come cisti ripiene di materiale sebaceo, molto spesso mescolato a peli. Microscopicamente, si evidenzia tessuto maturo di tipo adulto, vi è una netta predominanza di tessuto derivante dal foglietto ectodermico, comprendente epidermide cheratinizzata, ghiandole sebacee e sudoripare, follicoli piliferi ed elementi neuroectodermici. I derivati mesodermici comprendono tessuto adiposo, tessuto muscolare liscio, tessuto cartilagineo ed osseo.

Teratomi monodermici: il termine *struma ovarii* andrebbe riservato a quei casi di teratoma, in cui il tessuto tiroideo è predominante oppure è l'unico tessuto distinguibile. Macroscopicamente, si presenta come una massa ovarica rossastra o verdastra. L'esame microscopico rivela tessuto tiroideo normale o tessuto tiroideo assomigliante ad un nodulo follicolare adenomatoso. In rari casi, il tessuto tiroideo può mostrare gli aspetti di malignità tipici del carcinoma tiroideo, come nuclei chiari con incisure e conferire alla neoplasia i caratteri dello struma maligno. La maggior parte degli strumi maligni riportati in letteratura hanno mostrato un andamento clinico benigno.

Carcinoide

I carcinoidi ovarici primitivi sono rari; si riconoscono forme insulari, trabecolari e mucinose.

Il carcinoide insulare è la forma più frequente. Caratteristicamente monolaterale, è associato alla sindrome del carcinoide in un terzo dei

casi; istologicamente, è caratterizzato da nidi di cellule a differenziazione neuroendocrina, separate da stroma fibroso con aree ialinizzate. Tali cellule sono tipicamente reattive per cromogranina. Talvolta si associano ad aspetti di teratoma maturo.

Il carcinoide trabecolare mostra un differente aspetto istologico, perché le cellule neuroendocrine sono disposte in cordoni e trabecole. Non si associa a sindrome del carcinoide.

Il carcinoide mucinoso può raggiungere diametro > 30 cm ed è caratterizzato da una mescolanza di cellule mucinose e cellule neuroendocrine con espressione di cromogranina e sinaptofisina.

Teratomi con tumori maligni somatici

I teratomi maturi possono contenere aree di neoplasia maligna originatisi dal tessuto maturo. Il carcinoma più frequentemente associato è il carcinoma a cellule squamose.

2.4 Tumori metastatici

I tumori metastatici all'ovaio costituiscono il 6-7% dei tumori ovarici. In alcuni casi, la lesione ovarica può essere la prima manifestazione clinica di una neoplasia insorta in altra sede e molti di questi, in particolare le neoplasie del colon-retto, tendono a simulare un carcinoma ovarico primitivo.

Tutti i tumori possono metastatizzare all'ovaio, ma i più frequenti sono quelli intestinali, gastrici, mammari ed endometriali. Le vie di diffusione sono molteplici, ma la via linfatica e quella ematogena sono le più frequenti; l'estensione diretta è molto comune per i tumori insorti in sedi adiacenti. La via transtubarica è seguita dai tumori endometriali; altri, infine, possono raggiungere l'ovaio diffondendosi attraverso il peritoneo.

I tumori ovarici metastatici sono bilaterali nel 70% dei casi e tendono a presentarsi come masse solide o cistiche o solido-cistiche, con superficie irregolare. Al taglio, contengono multiple aree di necrosi e di emorragia. All'esame microscopico mostrano alcuni aspetti molto simili ai tumori primari e pertanto possono essere facilmente confusi.

I tumori metastatici di tipo mucinoso simulano i tumori mucinosi primitivi ovarici, perché possono alternare aree *borderline* ed aree maligne (c.d. fenomeno della maturazione).

Gli aspetti istologici indicativi di localizzazione secondaria sono:

- impianti neoplastici sulla superficie;
- crescita di tipo multi-lobulare;
- invasione vascolare ilare;
- invasione di normali strutture follicolari;
- presenza di aspetti inusuali per un carcinoma ovarico primitivo.

Nei casi dubbi, Kurman suggerisce di applicare un semplice algoritmo: se un tumore mucinoso è bilaterale e ha dimensioni < 10 cm, è, con elevata probabilità, un tumore metastatico (16).

Neoplasie metastatiche possono anche formare strutture come tubuli e follicoli e simulare perciò tumori ovarici primitivi di tipo stromale e dei cordoni sessuali. La corretta diagnosi dipende quindi dalla conoscenza della storia clinica, dal riconoscimento di peculiari aspetti macroscopici e microscopici, dalla ricerca di un eventuale tumore primitivo, anche intra-operatoriamente, nei casi in cui l'esame estemporaneo abbia suggerito la possibilità di una metastasi e, eventualmente, dall'individuazione di specifici profili immunoistochimici. Il tumore primitivo, infine, può essere riconosciuto anche a notevole distanza di tempo dalla diagnosi di metastasi ovarica e, in non rari casi (14%), individuato solo in sede autoptica.

Carcinoma intestinale: approssimativamente il 4% delle donne con tumore del colon hanno metastasi ovariche, che peggiorano radicalmente la prognosi. I tumori metastatici dal colon si presentano per lo più come masse bilaterali spesso necrotiche.

Istologicamente, sono caratteristicamente presenti ghiandole interrotte con aspetti di amputazione, detriti cellulari necrotici nel lume ed immagini c.d. "a ghirlanda" dell'epitelio ghiandolare.

Si evidenzia positività immunoistochimica per CK20 e CDX2 e negatività per CK7 e CA125.

La diagnosi differenziale principale è con il carcinoma ovarico endometrioidico; quest'ultimo è in genere monolaterale, mostra spesso aree di metaplasia squamosa, è frequentemente associato ad endometriosi e presenta un differente profilo immunoistochimico (positività per CK7 e CA125, negatività per CK20 e CDX2) (17).

Carcinoma di Krukenberg: sono adenocarcinomi con caratteristica morfologia. La maggior parte rappresenta una metastasi ovarica

di origine gastrica ed in qualche caso, il tumore dello stomaco può non essere evidente al momento dell'ooforectomia. Meno frequentemente, il tumore primitivo può avere sede nell'intestino, nella colecisti, nella mammella, ecc.

Sono neoplasie bilaterali nel 70-80% dei casi e si presentano solitamente come masse solide con superficie esterna multinodulare. Sono costituiti da cellule neoplastiche con aspetto ad anello di castone, immerse in uno stroma ovarico iperplastico.

Pongono diversi problemi nella diagnosi differenziale (18).

Tumori mucinosi appendicolari: le forme di basso grado sono quelle che più frequentemente metastatizzano all'ovaio e sono quasi invariabilmente associate a *Pseudomixoma peritonei*.

Le masse ovariche in genere sono di grosse dimensioni e bilaterali; quando monolaterali, tendono a coinvolgere l'ovaio destro.

Nella maggior parte dei casi, istologicamente sono costituite da cellule mucinose con basso grado di atipia, immerse in lacune di muco che dissecano il tessuto ovarico. I tumori appendicolari associati sono per lo più costituiti da tumori di basso grado, di tipo adenomatoso; in altri casi, il lume appendicolare è dilatato per l'accumulo di materiale mucinoso (mucocele), senza evidenza di cellule neoplastiche.

La recente classificazione WHO divide i tumori appendicolari in due categorie: carcinomi di basso grado e carcinomi di alto grado e considera lo *Pseudomixoma peritonei* come una localizzazione metastatica peritoneale.

Carcinoide: le metastasi da carcinoide si presentano come tumori bilaterali, di aspetto solido e sono associati nel 90% dei casi a localizzazioni contemporanee extra-ovariche. L'aspetto istologico ricalca quello della neoplasia primitiva.

Tumori del pancreas e delle vie biliari: anche l'adenocarcinoma pancreatico metastatico è tipicamente bilaterale e può presentarsi come massa solida o cistica. In molti casi, assume una morfologia cistica multiloculata, che mima il tumore ovarico mucinoso primitivo. L'aspetto istologico varia a secondo della presentazione macroscopica: nei tumori solidi, cellule singole e ghiandole di piccole dimensioni infiltrano il tessuto evocando un'intensa reazione stromale; nei tumori cistici multiloculati, l'epitelio mucinoso assume gli aspetti del tumore ovarico mucinoso primitivo con aree benigne, *borderline* ed aree maligne.

La bilateralità e la storia clinica sono elementi molto importanti per la diagnosi, non altrettanto l'immunoistochimica, perché tra i due organi esistono molte analogie.

I tumori del tratto biliare hanno una morfologia molto simile ai tumori pancreatici e si presentano anch'essi, quasi sempre, come masse bilaterali con aspetti sia solidi sia cistici.

Carcinoma mammario: le metastasi ovariche da carcinoma mammario sono piuttosto frequenti e si accompagnano spesso a metastasi intra-addominali extra-ovariche.

Il carcinoma lobulare metastatizza più frequentemente del carcinoma duttale all'ovaio, ma, data la maggiore frequenza di quest'ultimo, la maggioranza delle metastasi ovariche da tumore mammario sono di tipo duttale. I tumori metastatici sono usualmente di diametro massimo > 5 cm e bilaterali nei due terzi dei casi. Al taglio, appaiono per lo più solidi e multinodulari. In molti casi, si osserva il coinvolgimento ilare vascolare (19).

Melanoma: le metastasi ovariche sono bilaterali nel 50% dei casi e si presentano per lo più come masse solide. Al microscopio, sono costituite da cellule di grosse dimensioni con citoplasma eosinofilo aggregate in nidi con atipie severe. Il pigmento melanico è incospicuo. Le cellule neoplastiche sono positive alla reazione immunoistochimica per S100, HMB-45 e Melan-A.

Tumori del tratto genitale femminile: benché i carcinomi endometriali di tipo endometrioidi possano dare metastasi alle ovaie, nella maggior parte dei casi con coinvolgimento di entrambi gli organi, si tratta di due neoplasie sincrone indipendenti.

La presenza di focolai di endometriosi favorisce la primitività ovarica. Il coinvolgimento superficiale dell'ovaio, la bilateralità, l'aspetto multi-nodulare, la presenza di necrosi sono, invece, a favore della ripetizione metastatica. I tumori endocervicali metastatizzano raramente all'ovaio: nella maggioranza casi, sono bilaterali, facilmente riconoscibili, quando carcinomi a cellule squamose, più difficili da separare dalle forme primitive ovariche quando si tratta di adenocarcinomi endocervicali; in questo caso, la presenza di numerose figure apoptotiche, la positività immunoistochimica per p16 e la ricerca biomolecolare dell'mRNA per HPV possono condurre alla diagnosi di secondarietà ovarica.

Mesotelioma: il coinvolgimento ovarico da parte dei mesoteliomi è frequente. Il tumore è spesso confinato alla superficie dell'ovaio. Istologicamente, le cellule mostrano meno polimorfismo rispetto ai carcinomi sierosi sia ovarici sia peritoneali ed il loro profilo immunohistochimico è peculiare (positività per Calretinina, Trombomodulina, Vimentina, CK5-6 e HBM-45).

Tumori ematopoietici: meno dell'1% dei linfomi si presenta clinicamente come massa ovarica. Nelle pazienti d'età < 20 anni, la forma più frequente è il linfoma di Burkitt; nei casi adulti, prevalgono i linfomi a cellule B.

In conclusione, nonostante l'evoluzione della diagnostica per immagini e di laboratorio, nel tumore ovarico l'esame istologico rappresenta ancora oggi il *gold standard* per la formulazione di una diagnosi dettagliata e precisa, per l'individuazione di fattori prognostici e predittivi e quindi per la scelta della migliore strategia terapeutica (Tabella 4). E' documentato che la possibilità di ricevere il trattamento in Centri specializzati, in cui operano *équipe* multidisciplinari, con ginecologi oncologi, radiologi e patologi dedicati alla gineco-patologia, garantisce alle pazienti risultati migliori, sia in termini di adeguatezza di cure, sia ai fini della prognosi globale (20).

Tabella 4 Ruolo del Patologo nelle lesioni ovariche

Estemporanea al Congelatore: al fine di discriminare tra un tumore ovarico primitivo ed una forma metastatica, identificare l'istotipo e definire, ove possibile, il grado della neoplasia (benigna, *borderline* e maligna). Fondamentale, nei casi in cui sia richiesto di preservare la fertilità in donne giovani, a cui si cerca di evitare interventi inutilmente radicali.

Campionamento

Formulazione del referto: macro-microscopica ed indicatori prognostici-predittivi

Esami Prognostici

Biologia Molecolare

Consulenze sui casi provenienti da Centri esterni, non specializzati in gineco-patologia

BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *IARC Press, Lyon 2003*
2. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol 2010 Mar; 34(3):433-43*
3. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol 2008; 27:161-74*
4. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol 1990 Apr; 21(4):397-403*
5. Burks RT, Sherman ME et al. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol 1996 Nov; 20(11):1319-30*
6. Bell KA, Smith Sehdev AE et al. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol 2001 Apr; 25(4):419-32*
7. Malpica A, Deavers MT et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol 2004 Apr; 28(4):496-504*
8. Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol 2002 Feb; 26(2):139-52*
9. Dubé V, Roy M et al. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Int J Gynecol Pathol 2005 Apr; 24(2):138-46*
10. Eichhorn JH, Young RH. Transitional cell carcinoma of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. *Am J Surg Pathol 2004 Apr; 28(4):453-63*
11. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular analysis. *Am J Pathol 2004; 164:1511-18*
12. Miller K, McCluggage WG. Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol 2008 Aug; 61(8):881-4*
13. Irving JA, Alkushi A et al. Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol 2006 Aug; 30(8):929-38*
14. Young RH. Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary: review with emphasis on historical aspects and unusual variants. *Int J Gynecol Pathol 1993 Apr; 12(2):141-7*
15. Sever M, Jones TD et al. Expression of CD117 (c-kit) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol 2005 Nov; 18(11):1411-6*

16. Seidman JD, Kurman RJ et al. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003 Jul; 27(7):985-93
17. Lewis MR, Deavers MT et al. Ovarian involvement by metastatic colorectal adenocarcinoma: still a diagnostic challenge. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb; 30(2):177-84
18. Kiyokawa T, Young RH et al. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. *Am J Surg Pathol* 2006 Mar; 30(3):277-99
19. Tornos C, Soslow R et al. Expression of WT1, CA 125, and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am J Surg Pathol* 2005 Nov; 29(11):1482-9
20. Fanfani F, Zannoni GF et al. Importance of a specialized pathologist for the examination of frozen sections of adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Sep-Oct; 17(5):1034-9

3.0 FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

3.1 Marcatori molecolari

I carcinomi ovarici spesso restano non diagnosticati fino a quando non raggiungono grandi dimensioni o non diffondono alla pelvi ed in molte pazienti, alla diagnosi, la neoplasia non è più limitata alle sole ovaie. Questo è uno dei motivi per cui la sopravvivenza a 5 anni di queste pazienti è più bassa rispetto a quella dei carcinomi cervicali ed endometriali. Nel 90% dei casi, il carcinoma ovarico è infatti diagnosticato in fase di diffusione extra-pelvica (stadio FIGO III e IV) e la percentuale di sopravvivenza a 5 anni, nonostante il miglioramento delle tecniche chirurgiche e delle terapie mediche adiuvanti, non supera il 40%. Al contrario, quando la malattia è diagnosticata in fase iniziale, limitata all'ovaio (stadio FIGO I), la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 90% (1).

La stadiazione FIGO rappresenta il più importante fattore prognostico per il tumore ovarico. La sopravvivenza a 5 anni di pazienti con tumori in stadio I, II, III e IV è rispettivamente del 80%, 60%, 25% e 15%. Il carcinoma sieroso è prevalentemente diagnosticato in stadio III e IV. Al contrario, il carcinoma a cellule chiare, quello endometriode e quello mucinoso tendono a rimanere confinati all'ovaio, cioè in stadio I. La stadiazione del carcinoma ovarico si fonda sui reperti chirurgici del primo intervento laparotomico e sull'esame anatomo-patologico dei campioni prelevati. La stadiazione chirurgica prevede l'incisione longitudinale mediana, tale da permettere l'ispezione di tutte le superfici peritoneali, l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, l'appendicectomia, la linfadenectomia selettiva pelvica ed aortica ed il prelievo di biopsie peritoneali multiple. Eventuale ascite, liquido libero in addome o lavaggio peritoneale vengono utilizzati per l'esame citologico (2).

Risulta quindi importante una prima suddivisione dei fattori prognostici considerati negli stadi iniziali o avanzati di malattia.

I fattori prognostici da considerare negli stadi iniziali sono:

- grado di differenziazione (rappresenta il fattore più importante nelle pazienti in stadio I);
- sottostadio (ad esempio, rottura pre-operatoria della cisti);

- età della paziente;
- sottotipo istologico (i carcinomi a cellule chiare o indifferenziato sono associati ad una prognosi peggiore);
- ascite.

Altri fattori meno importanti sono considerati la presenza di aderenze strette, la crescita extra-capsulare, le dimensioni della neoplasia, la ploidia del DNA ed il *performance status*.

I fattori prognostici da considerare negli stadi avanzati sono:

- 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 ad una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino;
- 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 e da una prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico;
- residuo di malattia dopo chirurgia primaria (*debulking* sub-ottimale);
- livelli sierici di CA125: dopo exeresi chirurgica radicale, l'emivita di CA125 è di circa 6 giorni; la persistenza di livelli superiori alla 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 neoplastica è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione di CA125 in corso di terapia. Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con i valori più bassi di nadir hanno una prognosi migliore (3).

Per quanto riguarda il grado, molti studi hanno dimostrato la sua importanza, ma a differenza di altri tumori ginecologici, come quello dell'endometrio, la sua rilevanza prognostica non è ancora ben definita. Ciò dipende soprattutto dalla mancanza di un sistema isto-patologico di gradazione universalmente accettato e dai problemi di riproducibilità. Il sistema attualmente in uso, applicabile a tutti gli istotipi, considera un punteggio relativo al grado mitotico (0-3), un punteggio attribuito al grado di atipie nucleari (0-3) ed un punteggio relativo al tipo architetturale, basato sul *pattern* predominante (ghiandolare=1, papillare=2, solido=3).

In generale, comunque, ad un grado G1 corrisponde un tumore ben differenziato, ad un grado G2 un tumore moderatamente differenziato ed ad un grado G3 un tumore scarsamente differenziato (4). Solitamente, i tumori a basso grado derivano da precursori, come tumori benigni o *borderline*, a causa di una progressiva instabilità genetica, mentre le neoplasie ad alto grado si verificano per lo più da fenomeni di carcinogenesi *de novo*.

La trombocitosi è correlata con il peggioramento della sopravvivenza globale e libera della malattia. Trattasi di un fenomeno paraneoplastico, indotto dalla produzione di IL-6 dalle cellule tumorali e dalla trombopoietina epatica (5).

La perdita del gene *p53* appare un evento molecolare precoce associato a tumori ad alto grado sierosi, endometriodi od a cellule chiare. Anche la disfunzione di *BRCA* è considerata un evento precoce associato a carcinomi sierosi ad alto grado (6).

L'altro fattore indispensabile per definire una corretta prognosi è la presenza di malattia residua dopo chirurgia; ciò rappresenta l'elemento più importante per predire il decorso clinico. Le pazienti con tumore in stadio III con malattia residua minima hanno una sopravvivenza di gran lunga superiore rispetto a quelle con masse residue di diametro > 2 cm. Le pazienti con tumore in stadio III senza residuo macroscopico o microscopico post-chirurgico hanno una prognosi simile a quelle in stadio I. Le pazienti con tumore in stadio IV per malattia extra-addominale minima (pleura, linfonodi a distanza) hanno una sopravvivenza analoga, se non migliore, di quella delle pazienti in stadio III con residui macroscopici.

Secondo i dati FIGO, le pazienti con malattia residua < 2 cm hanno una sopravvivenza a 5 anni del 34%, mentre quelle con malattia > 2 cm, del 21% (7).

La prognosi, in generale, risulta migliore nelle donne più giovani, in quanto queste pazienti hanno neoplasie con stadio e grado istologico più basso. Le pazienti d'età > 65 anni si presentano di solito in stadio avanzato, ricevendo spesso una chirurgia citoreducitiva non ottimale per la presenza di altre patologie concomitanti e per maggior tasso di complicazioni e trattamenti chemioterapici meno aggressivi. Tutto ciò determina una prognosi peggiore (7).

Un fattore prognostico è rappresentato anche dal DNA *index* (rapporto tra contenuto modale di DNA in fase G1 della sottopopolazione cellulare aneuploide e quello della sottopopolazione diploide), associato ad una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 90% nelle pazienti

con tumori diploidi e del 64% nelle pazienti con tumori aneuploidi. Le neoplasie in stadi avanzati risultano aneuploidi nel 65-90% dei casi (4).

Attualmente, l'attenzione si è spostata sullo studio di marcatori tumorali. Il tumore è la rappresentazione fenotipica finale risultante dall'accumulo e dalla stratificazione nello stesso clone cellulare di diverse alterazioni genetiche ed epigenetiche. Tali alterazioni genetiche modificano il clone stesso ed il suo microambiente rendendolo capace di proliferazione incontrollata, elusione del sistema immunitario, capacità invasiva ed angiogenica. Queste stesse alterazioni genetiche, che da un lato conferiscono oncogenicità al clone in via di trasformazione o trasformato, dall'altro producono invariabilmente strutture molecolari nuove e specifiche di quel tumore, in quella fase del suo sviluppo: proteine mutate, chimeriche, enzimi caratterizzati da incremento o decremento funzionale ecc. Tali strutture molecolari "nuove" e "caratteristiche" di ogni tumore possono essere studiate, analizzate ed utilizzate per seguire l'andamento del tumore, stabilirne la prognosi, predire il successo di una strategia terapeutica rispetto ad un'altra, stabilire i corretti dosaggi dell'agente terapeutico: possono cioè essere utilizzati come marcatori biologici del tumore o "marcatori tumorali" (8). Il marcatore di neoplasia ideale, per dimostrare un elevato grado di validità diagnostica, dovrebbe essere caratterizzato da:

- attendibilità analitica dei mezzi di determinazione;
- specificità diagnostica (diagnosi di tumore, localizzazione del tumore. Le concentrazioni di queste molecole possono infatti variare anche in seguito a condizioni diverse o, addirittura, in seguito a condizioni del tutto fisiologiche, come il ciclo mestruale, la gravidanza, ecc.);
- sensibilità diagnostica (diagnosi precoce di tumore) (9).

3.1 Marcatori molecolari

CA125 è una glicoproteina ad alto peso molecolare (oltre 200 KDa) espressa dall'epitelio ovarico di superficie ed appartenente alla categoria dei marcatori mucinici, codificata dal gene *MUC16*. Rappresenta finora l'unico biomarcatore utilizzato nella pratica clinica per il carcinoma ovarico. Sebbene il ruolo di CA125 nello *screening* sia controverso, il dosaggio di CA125 sierico è molto utile sia nella diagnosi differenziale delle masse ovariche, in particolare in post-menopausa,

sia nel monitoraggio della risposta alla chemioterapia e nel *follow-up* delle pazienti affette da carcinoma ovarico (10). Livelli sierici elevati (> 35 U/ml) di questo marcatore possono essere rilevati in più del 90% delle pazienti con tumore in stadio avanzato e nel 50% di quelle in stadio precoce. Inoltre, l'istotipo tumorale mucinoso secreta, meno frequentemente degli altri istotipi, alti livelli di questo marcatore. Tuttavia, CA125 è caratterizzato da una scarsa specificità: livelli elevati possono infatti essere riscontrati anche in numerose patologie ginecologiche non neoplastiche, quali l'endometriosi, in condizioni infiammatorie non ginecologiche come epatiti e pancreatiti ed in altre neoplasie come quelle della mammella, del colon, del pancreas e del polmone, così come nei tumori primitivi peritoneali e nelle carcinomi peritoneali (11-12).

Per queste ragioni, il solo CA125 non può ancora rappresentare un marcatore ideale.

È quindi richiesta l'individuazione di *marker* complementari, che possano essere utilizzati in associazione per aumentare le *performance* diagnostiche (13,14).

L'HE4 (*Human Epididymis Protein 4*) è una glicoproteina identificata inizialmente nell'epididimo, ma è stata anche rivelata una sua normale espressione nelle cellule epiteliali del tratto respiratorio superiore, nel pancreas e nelle cellule epiteliali dell'apparato riproduttore. Molti studi recenti hanno dimostrato che l'HE4 è *over*-espresso nel cancro dell'ovaio e ciò ha suggerito un suo ruolo come probabile *marker* sierologico di questa neoplasia.

Sulla base di nuove evidenze, l'HE4 è stato suggerito come *marker* complementare a CA125 nella valutazione del rischio di malignità. Il marcatore HE4 si è rivelato infatti estremamente utile nel discriminare tra cancro dell'ovaio e cisti o masse ovariche benigne (14,15).

La Mesotelina è una glicoproteina presente sulle normali cellule mesoteliali, *over*-espressa in alcuni tipi di tumori umani, tra cui il carcinoma ovarico, pancreatico, polmonare e del mesotelio.

Sembra che la proteina sia implicata nei meccanismi di adesione cellulare e nel riconoscimento e trasmissione dei segnali intercellulari.

Il gene Mesotelina (*MSLN*) mappa sul cromosoma 16p13.3 e codifica per un precursore proteico di 69 KDa, tagliato proteoliticamente in un frammento C-terminale di 40 KDa, legato alla membrana cellulare da un glicosil-fosfatidilinositolo, ed in un frammento N-terminale di 31KDa, secreto nel sangue, ad azione potenziante i megacariociti (MPF/Mesotelina). La sua specifica presenza su cellule di origine

mesoteliale venne dimostrata in *primis* in donne affette da carcinoma ovarico. Tramite uno specifico saggio ELISA, nelle stesse pazienti furono evidenziati elevati livelli sierici di mesotelina rispetto ad una popolazione sana di controllo. In questo primo studio, si suggeriva quindi l'utilizzo di questa glicoproteina solubile, come *marker* diagnostico per tumore (14).

L'Osteopontina (OPN) è una glicofosfoproteina multifunzionale secreta in tutti i fluidi corporei, normalmente presente nell'osso, denti e reni, ma espressa da diversi tipi cellulari compresi macrofagi, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e cellule epiteliali. E' coinvolta in molti processi biologici, compresa la formazione ed il rimodellamento del tessuto osseo, l'infiammazione, la stimolazione dei macrofagi e dei linfociti, la sopravvivenza e la migrazione cellulare, l'angiogenesi e l'apoptosi.

OPN è anche una proteina associata al tumore, che media la trasformazione neoplastica. Elevati livelli di OPN sono risultati correlati con la progressione tumorale e la minor sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori solidi. OPN è stata proposta come molecola fondamentale per promuovere la progressione del tumore attraverso diversi meccanismi, tra cui una maggiore sopravvivenza delle cellule, la migrazione, l'invasione, la neovascolarizzazione e la modulazione della funzione immunitaria (14,16,17).

L'Interleuchina (IL)-6 è una glicoproteina multifunzionale secreta in circolo. Dati di letteratura evidenziano che IL-6 è un fattore importante durante la carcinogenesi del cancro all'ovaio. Inoltre, esperimenti *in vitro* mostrano che le cellule neoplastiche epiteliali ovariche producono costitutivamente IL-6, modulando così la risposta immunitaria dell'ospite al tumore. IL-6 regola la trascrizione dei geni coinvolti nella proliferazione cellulare, sopravvivenza e differenziazione attraverso la fosforilazione di STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) 1 e STAT3.

L'elevata espressione di IL-6R alpha e l'attivazione costitutiva di STAT3 si è visto essere associate alla proliferazione del tumore ovarico.

Nelle pazienti affette da neoplasia, i livelli di IL-6 in siero ed in ascite sono marcatamente elevati e sembrano rappresentare un significativo fattore prognostico. In aggiunta, elevate concentrazioni di IL-6 correlano con una debole risposta iniziale alla chemioterapia con Paclitaxel e le cellule tumorali ovariche esprimono IL-6 possono essere protette dall'apoptosi platino-indotta.

Inoltre, IL-6 mostra un'elevata attività chemotattica e chemocinetica e promuove l'invasione delle cellule tumorali ovariche (14).

L'Interleuchina (IL)-8 è una potente citochina pro-angiogenica, che è sovra-espressa nella maggior parte dei tumori umani, incluso il cancro all'ovaio.

IL-8 è secreta da diversi tipi di cellule, tra cui monociti, neutrofili, cellule endoteliali e tumorali ed è responsabile del reclutamento di neutrofili e cellule T durante l'attivazione del sistema immunitario. L'espressione di IL-8 è indotta principalmente dal fattore di trascrizione nucleare kappa B (NF- κ B).

I livelli di IL-8 sono notevolmente aumentati nel fluido cistico e nell'ascite dei tumori maligni rispetto a quelli benigni. IL-8 mostra una elevata espressione nelle pazienti con tumore ovarico e sembra essere correlata con una ridotta risposta iniziale alla chemioterapia con Paclitaxel. Inoltre, elevati livelli di IL-8 sono associati ad una prognosi peggiore (14,18).

VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) è una proteina omodimerica facente parte di una famiglia di 6 proteine strutturalmente correlate, che regolano la crescita e la differenziazione di diversi componenti del sistema vascolare, in particolare vasi sanguigni e linfatici. L'espressione di VEGF è indotta dall'ipossia e da citochine come IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α .

VEGF è espresso anche in numerosi tumori, quali quello del polmone, del colon e dell'ovaio, dove stimola la cascata di eventi richiesti per l'angiogenesi. L'angiogenesi rappresenta una fase essenziale nella crescita e nello sviluppo di un tumore ed è regolata da vari fattori pro- ed anti-angiogenici. L'aumento dell'angiogenesi, e quindi l'aumento di rifornimento di sangue al tumore ovarico, è associato ad una rapida crescita dello stesso con conseguente diminuzione della sopravvivenza delle pazienti.

Inoltre, alti livelli di VEGF si osservano in pazienti con cancro ovarico rispetto a controlli sani. Il cancro all'ovaio è un esempio di tumore solido, in cui la monoterapia anti-angiogenica, che blocca il VEGF, ha prodotto risultati clinici tangibili, suggerendo il ruolo centrale dei marcatori dell'angiogenesi nella biologia di questo tipo di cancro (14,19,20).

Le Selectine sono una famiglia di recettori di adesione vascolare comprendente L-, E- e P-Selectina. Il loro ruolo fisiologico di mediazione dell'adesione delle cellule è stato osservato durante i processi

infiammatori, le risposte immunitarie, l'omeostasi e la riparazione delle ferite.

La L-Selectina è costitutivamente espressa dai leucociti, la P-Selectina dalle piastrine e dalle cellule endoteliali attivate e la E-Selectina unicamente dalle cellule endoteliali attivate.

La presenza di E-Selectina solubile nel sangue può essere considerata indice di attivazione endoteliale.

La E-Selectina non è costitutivamente espressa nelle cellule endoteliali, ma la sua trascrizione è indotta dall'attivazione di NF- κ B ed AP-1 in risposta alle citochine infiammatorie. Di conseguenza, livelli elevati di E-Selectina circolanti sono presenti in pazienti affetti da differenti patologie. In particolare, i livelli di E-Selectina solubile (sE-Selectina) si sono dimostrati significativamente più elevati in pazienti con cancro ovarico, mammario e gastrointestinale rispetto a controlli sani (14,21).

EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) fa parte di una famiglia di recettori tirosin-chinasici composta da 4 membri: EGFR, conosciuto anche come Her1, Her2, Her3 ed Her4. Tutti i membri della famiglia sono glicoproteine transmembrana e presentano un dominio extracellulare.

EGFR è una proteina di 170 KDa, ampiamente espressa sulle cellule epiteliali e necessaria per il loro sviluppo e proliferazione. EGFR lega una famiglia di ligandi: EGF, Amphiregulin, TGF- α , Betacellulin, Epiregulin, HB-EGF (*Heparin Binding - EGF*) ed Epigen.

L'attivazione di EGFR regola funzioni biologiche multiple, tra cui proliferazione cellulare, differenziazione, motilità ed apoptosi. Le alterazioni nella struttura, espressione e *signaling* di EGFR sono coinvolte nello sviluppo e nelle metastasi di un'ampia varietà di tumori, in particolare quelli di origine epiteliale.

Il recettore solubile consiste nel dominio extracellulare generato sia da *splicing* alternativo sia da taglio proteolitico. La forma solubile mantiene la capacità di legare il ligando e può dimerizzare con l'EGFR di membrana, inibendo così la sua attività tirosin-chinasica.

I livelli di EGFR solubile risultano elevati in pazienti con carcinoma cervicale e gastrico e nelle urine di pazienti con carcinoma a cellule squamose. D'altra parte, i suoi livelli risultano ridotti in pazienti con carcinoma ovarico, con cancro al polmone non a piccole cellule ed in pazienti con carcinoma della testa e del collo rispetto ad individui sani (14).

Si prospetta per il futuro l'uso di nuovi marcatori tumorali basati sullo studio degli eventi genetici che portano alla trasformazione tumorale; marcatori dotati, per loro stessa natura, di elevata specificità, sensibilità analitica ed informatività per guidare le scelte cliniche verso terapie molecolari mirate. Nel caso dei tumori ovarici, la trasformazione delle cellule normali in cellule neoplastiche è associata a mutazioni molecolari: mutazione del gene oncosoppressore *p53*, attivazione di proto-oncogeni *c-erbB2*, mutazioni a carico di *KRAS* e *BRCA1* (9).

La proteina p53 è un fattore di trascrizione che regola il ciclo cellulare e ricopre la funzione di oncosoppressore. E' codificata dal gene presente sul cromosoma 17.

Essa è implicata nella regolazione della attività genomica; la perdita di un allele ed una mutazione sul secondo comportano l'inattivazione della sua funzione. Il gene *p53* è inattivo nel 53% dei tumori ovarici maligni, ciò che è importante è che la p53 mutata si accumula nella cellula e può essere misurata con metodi immunostochimici. Le pazienti con p53 non mutata hanno prognosi migliore, la perdita dell'attività di questa proteina si associa invece ad alta aggressività biologica.

Con l'acronimo HER2/neu viene identificato il fattore di crescita epidermico umano associato al recettore 2; HER2/neu appartiene alla famiglia delle proteine ErbB, più comunemente conosciuta come la famiglia dei recettori epidermici dei fattori di crescita.

HER2 è una proteina a funzione di recettore di membrana, posizionata esternamente alla cellula (faccia esterna) ed è legata al recettore tirosin-chinasico; HER2, associata al recettore tirosin-chinasico, viene coinvolta nelle vie di trasduzione del segnale che portano alla crescita ed al differenziamento cellulare.

Il gene risulta attivo in un terzo dei tumori ovarici e queste neoplasie hanno una più elevata attività proliferativa e capacità metastatica. Inoltre, l'*over*-espressione di *c-erbB2*, secondo uno studio francese, correla con la sopravvivenza libera da malattia e globale, essendo di 13 e 25 mesi nel caso di positività a *c-erbB2* e di 20 e 35 mesi nel caso di negatività (22).

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo P, d'Amati G. Anatomia patologica. La sistematica. *UTET* 2008
2. Makar AP et al. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56:175-80
3. Linee guida Tumori AIOM 2009. "Tumori epiteliali dell'ovaio"
4. Crum CP, Lee KR, editors. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 1 ed. *Elsevier Saunders; Philadelphia, 2006*
5. Stone RL, Nick AM et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012 Feb 16; 366(7):610-8
6. Bell DA et al. Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathology* 2005; 18:S19-S32
7. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G. Medicina Oncologica. *Elsevier, 2009*
8. Buonsanti G. (2008). I biomarcatori tumorali [<http://www.biomedit.it/speciali/marcatoritumorali>]
9. Sawyers CL. The cancer biomarker problem. *Nature* 2008; 452:548-52
10. Berek JS et al. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995; 76(10 Suppl):2092-6
11. Baratti D, Kusamura S et al. Circulating CA125 and diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2009 Nov; 35(11):1198-9. *Epub* 2009 May 6
12. Baratti D, Kusamura S et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2007 Feb; 14(2):500-8. *Epub* 2006 Dec 6
13. Meyer et al. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 182:1535-8
14. S.Pecorelli, Fondazione ABO. Studio del ruolo di immunocomplessi fra IgM e biomarcatori classici (CA125) in associazione a biomarcatori di flogosi per la diagnosi precoce del carcinoma dell'ovaio. 20/11/2010 <http://www.fondazioneabo.org/progetti/documenti/0086>
REPORT_FINALE.pdf
15. Moore RG et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(3):228 e1-6
16. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res* 2004; 121:228-41
17. Rittling SR, Chambers AF. Role of osteopontin in tumour progression. *Br J Cancer* 2004; 90:1877-81
18. Xie K et al. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12:375-91

19. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1011-27
20. Dvorak HF et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146:1029-39
21. Witz IP. The selectin-selectin ligand axis in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27:19-30
22. García-Velasco A, Mendiola C et al. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2008 Jun; 10(6):367-71

4.0 CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

4.1 Carcinomi di tipo I

4.2 Carcinomi di tipo II

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 (1-6) (vedi cap. 2.0 - Ovaio). I tumori di tipo I comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometrioidi di basso grado, il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma mucinoso ed il tumore di Brenner. Queste neoplasie hanno in genere un decorso clinico indolente, sono diagnosticate spesso in stadio iniziale, presentano raramente mutazioni del gene *p53* e sono geneticamente stabili. Ogni variante istologica ha un distinto profilo molecolare, con mutazioni di diversi geni coinvolti in differenti vie di trasduzione del segnale, quali *KRAS*, *BRAF*, *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* e *ARID1A*. I tumori di tipo II, che rappresentano il 75% dei casi, comprendono il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometrioidi 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*), essenziali per la riparazione del DNA.

Non sono state identificate nell'ovaio lesioni morfologiche che possano rappresentare precursori del carcinoma ed 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 (5). Le vere neoplasie ovariche primitive sarebbero pertanto i tumori germinali ed i tumori dello stroma-cordoni sessuali.

Piek et al. (7) hanno per primi descritto lesioni displastiche ed iperplastiche della tuba in 6 e 5 donne, rispettivamente, su 12 con predisposizione genetica per il carcinoma ovarico, mentre nessuna alterazione simile è stata riscontrata nelle salpingi di 13 donne di controllo. L'epitelio tubarico morfologicamente normale delle donne con rischio genetico aveva una proporzione più alta di cellule Ki-67 positive ($p=0,005$) e più bassa di cellule p21 positive ($p<0,0001$) e

p27 positive ($p=0,006$), rispetto a quello delle donne di controllo. Nelle lesioni displastiche, la frazione di cellule in attiva proliferazione era ancora più elevata ed era presente inoltre accumulo della proteina p53. Pertanto, le tube di donne con predisposizione allo sviluppo del carcinoma ovarico presentano spesso modificazioni displastiche, accompagnate da alterazioni di proteine di regolazione del ciclo cellulare e dell'apoptosi. Successivi studi hanno riscontrato, frequentemente, carcinomi tubarici intra-epiteliali od invasivi di piccole dimensioni nelle salpingi di donne portatrici di mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (8,9). Altre ricerche hanno mostrato che il 70% dei casi di carcinoma sieroso di alto grado sporadico dell'ovaio e del peritoneo si associa alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC, *Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*), spesso in corrispondenza della fimbria (10). Questa lesione può rappresentare il precursore del carcinoma sieroso di alto grado sia nelle donne con mutazione dei geni *BRCA1* o *BRCA2* sia in quelle prive di tali mutazioni. La fimbria tubarica è in stretto contatto con la superficie della gonade al momento della ovulazione ed è pertanto possibile che cellule epiteliali tubariche, distaccatesi dalla fimbria, si impiantino nell'ovaio.

STIC mostra iper-espressione della proteina p53, analogamente al carcinoma sieroso di alto grado. Anche il carcinosarcoma ovarico si associa alla presenza di STIC, ciò suggerisce l'esistenza di un comune precursore morfologico per tutti i tumori di tipo II (11).

Il carcinoma sieroso di alto grado ha un profilo di espressione genica più simile a quello dell'epitelio tubarico che a quello dell'epitelio superficiale dell'ovaio ed esprime PAX8, un marcatore mulleriano, ma non Calretinina, un marcatore mesoteliale (5,12).

Il distacco di cellule dall'epitelio tubarico potrebbe spiegare anche lo sviluppo della endosalpingiosi, una lesione composta da ghiandole e papille rivestite da epitelio simil-tubarico, che si può trovare nel peritoneo pelvico, nell'omento, nei linfonodi pelvici e lombo-aortici. L'endosalpingiosi è frequentemente associata a tumori sierosi di basso grado ed è stata considerata come un possibile precursore di queste neoplasie. Pertanto, si ritiene attualmente che il carcinoma sieroso dell'ovaio, sia di basso sia di alto grado, non derivi dall'epitelio superficiale dell'ovaio, ma dall'epitelio tubarico.

Il carcinoma endometrioidale ed il carcinoma a cellule chiare dell'ovaio sono spesso correlati con l'endometriosi (5). Dato che quest'ultima, verosimilmente, si sviluppa da tessuto endometriale veicolato in sede

ectopica per mestruazione retrograda, è ragionevole pensare che l'endometrio rappresenti il tessuto di origine anche del carcinoma endometriode ed a cellule chiare dell'ovaio.

Questa ipotesi è ulteriormente sostenuta da dati biologici ed epidemiologici (13,14). Ad esempio, la legatura delle tube ha un effetto protettivo solo nei confronti del carcinoma endometriode e a cellule chiare dell'ovaio (13).

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 (5). Tuttavia, la genesi di queste varianti istologiche è ancora discussa.

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 è 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, della funzione endocrina e della fertilità, seppur con l'ausilio di tecniche di procreazione assistita.

4.1 Carcinomi di tipo I

Mutazioni dei geni *KRAS* o *BRAF* sono presenti in circa i due terzi dei carcinomi sierosi di basso grado (2,6). Queste mutazioni determinano un'attivazione della via di trasduzione del segnale RAS-RAF-MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), con conseguente fosforilazione di proteine nucleari, che agiscono da fattori di trascrizione capaci di indurre l'espressione di geni necessari per la divisione cellulare.

Il tumore sieroso *borderline* può progredire dapprima in carcinoma sieroso micropapillare di basso grado non invasivo e successivamente, in carcinoma sieroso micropapillare di basso grado invasivo, attraverso un *continuum* di lesioni, che ricordano la sequenza adenoma-carcinoma della carcinogenesi colica.

Singer et al. (15) hanno trovato mutazioni nel codone 599 di *BRAF* o nei codoni 12 e 13 di *KRAS* in 15 su 22 (68%) carcinomi sierosi micropapillari di basso grado invasivi ed in 31 su 51 (61%) tumori sierosi *borderline*. Nessun tumore era portatore di mutazioni sia di *BRAF* sia di *KRAS*, che pertanto sono mutualmente esclusive.

Ho et al. (16) hanno evidenziato le stesse mutazioni di *BRAF* e *KRAS* nei tumori sierosi *borderline* e nell'epitelio cistoadenomatoso adiacente (16). Queste alterazioni molecolari sembrano pertanto essere un evento molto precoce nella carcinogenesi dei carcinomi di tipo I.

I tumori endometrioidi di basso grado presentano spesso mutazioni dei geni *CTNNB1* (che codifica la beta-catenina) e *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10*) ed instabilità dei microsatelliti (3,6,17). Le mutazioni del gene *CTNNB1*, presenti in circa il 40% dei casi, si associano ad accumulo di beta-catenina a livello del nucleo, con conseguente aumentata espressione della ciclina D1 e di altri geni implicati nella progressione del ciclo cellulare. Nelle altre varianti istologiche, la beta-catenina è localizzata essenzialmente a livello della membrana plasmatica. Catusus et al. (17) hanno riscontrato mutazioni di *PTEN*, che determinano attivazione della via di trasduzione del segnale PIK3-AKT-mTOR ed instabilità dei microsatelliti nel 14% e nel 17,5%, rispettivamente, dei carcinomi endometrioidi dell'ovaio. Pertanto, questi ultimi hanno la stessa frequenza di alterazioni della beta-catenina, ma una più bassa percentuale di mutazioni di *PTEN* e di instabilità dei microsatelliti rispetto ai carcinomi endometrioidi dell'endometrio.

Il carcinoma a cellule chiare presenta un'elevata frequenza di mutazioni attivanti *PIK3CA* (che codifica la sub-unità catalitica p110 della PIK3). Kuo et al. (18) hanno studiato lo stato mutazionale di diversi geni in 97 carcinomi ovarici a cellule chiare. Mutazioni di *PIK3CA*, *p53*, *KRAS*, *PTEN*, *CTNNB1* e *BRAF* sono state osservate, rispettivamente, nel 33%, 15%, 7%, 5%, 3%, e 1% dei casi.

Nei campioni tissutali freschi e nelle linee cellulari di carcinoma ovarico a cellule chiare, la frequenza di mutazioni di *PIK3CA* era del 46%. Queste mutazioni si associavano ad un'intensa immunoreattività per l'AKT fosforilato, indice di attivazione della via PIK3-AKT-mTOR.

Il gene oncosoppressore *ARID1A*, che codifica la proteina BAF250a, promuove la formazione di complessi di rimodellamento della cromatina, importanti per la regolazione dell'espressione genica (19). La mutazione di *ARID1A* sembra essere un evento molto importante nella trasformazione dell'endometriosi nel carcinoma endometrioide o a cellule chiare (14,20). Il ripristino dell'espressione del gene *ARID1A wild-type* in cellule carcinomatose ovariche portatrici di mutazione di questo gene è sufficiente a sopprimere la crescita neoplastica nei topi (19).

Wiegand et al. (14) hanno trovato mutazioni di *ARIDIA* in 55 su 119 (46%) carcinomi a cellule chiare, in 10 su 33 (30%) carcinomi endometrioidi ed in nessuno dei 76 carcinomi sierosi di alto grado dell'ovaio. La perdita di espressione immunohistochimica della proteina BAF250a, di frequente riscontro nei tumori endometrioidi e a cellule chiare, correlava con la presenza di mutazioni di *ARIDIA*.

In 2 pazienti sono state osservate mutazioni di *ARIDIA* e perdita di espressione di BAF250a sia nel tumore sia nell'endometriosi atipica contigua, ma non nelle lesioni endometriosiche a distanza. La mutazione di *ARIDIA* sembrerebbe essere pertanto un evento precoce in questa via carcinogenetica.

I carcinomi mucinosi presentano mutazioni di *KRAS* in circa il 50% dei casi (21,22). Auner et al. (22) hanno analizzato le mutazioni dei codoni 12 e 13 di *KRAS* in 381 campioni tissutali di neoplasia ovarica (270 carcinomi primitivi, 82 carcinomi recidivanti e 29 tumori *borderline*) ed in 22 campioni di tessuto ovarico benigno inclusi in paraffina. Mutazioni di *KRAS* sono state trovate in 60 campioni (15%), dei quali 58 erano maligni e 2 benigni. Il 92% delle mutazioni era a carico del codone 12. Le mutazioni erano più comuni nelle lesioni *borderline* (35%) che nei carcinomi primitivi (16%) o nei carcinomi recidivanti (6%). I tumori mucinosi avevano le percentuali più elevate di mutazioni, che erano rispettivamente del 50% nelle lesioni *borderline* e del 60% nei carcinomi primitivi. Viceversa, per quanto riguarda l'istotipo sieroso, le mutazioni di *KRAS* erano più frequenti nei tumori *borderline* (35%) che nei carcinomi (9%). Lo stato mutazionale di *KRAS* non era predittivo della risposta alla chemioterapia. Non vi sono dati certi sulle caratteristiche genetiche dei tumori di Brenner (5).

4.2 Carcinomi di tipo II

I carcinomi sierosi ed endometrioidi di alto grado hanno frequentemente mutazioni del gene *p53* ed amplificazione del gene *CCNE1*, che codifica la ciclina E, mentre solo eccezionalmente presentano mutazioni dei geni *BRAF*, *KRAS*, *PTEN*, *CTNNB1* e *PIK3CA* (3). Ad esempio, Singer et al. (15) non hanno riscontrato mutazioni né a carico del codone 599 di *BRAF* né del codone 12 o 13 di *KRAS*, in alcuni dei 72 carcinomi sierosi di alto grado esaminati. Tuttavia, è stato riportato che alcuni carcinomi di alto grado hanno

mutazioni di *KRAS* identiche a quelle dei tumori sierosi *borderline*, ma non mutazioni di *p53*; ciò potrebbe suggerire che questi carcinomi sono derivati da tumori di basso grado, attraverso una via patogenetica completamente diversa da quella usuale per i tumori di tipo II (6,23).

Un'altra alterazione genetica frequente nei carcinomi sierosi di alto grado è la disfunzione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (24,25). Le proteine da essi codificate sono essenziali per la riparazione del danno del DNA, ad opera del meccanismo della *Homologous Recombination* e per il mantenimento della stabilità genetica. Fino al 40% dei carcinomi ovarici di alto grado non ereditari ha difetti del meccanismo della *Homologous Recombination*, dovuti a mutazioni somatiche dei geni *BRCA1* o *BRCA2* o ad un loro silenziamento epigenetico per ipermetilazione del promotore oppure ad alterazioni di altri geni coinvolti in questa via di riparazione (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842102>).

Il profilo genetico dei carcinosarcomi è simile a quello dei carcinomi sierosi di alto grado (5).

In conclusione, i tumori di tipo I sono un gruppo di neoplasie geneticamente più stabili dei tumori di tipo II e hanno distinti *pattern* di mutazioni geniche per ogni specifica variante istologica.

Viceversa, i tumori di tipo II hanno una maggior omogeneità morfologica e molecolare, sono geneticamente instabili e sono caratterizzati da elevata frequenza di mutazioni del gene *p53*.

I futuri studi clinici sulla terapia del carcinoma ovarico dovrebbero prevedere una stratificazione delle pazienti in funzione delle caratteristiche morfologiche e molecolari.

Infatti, i farmaci chemioterapici, attivi contro i tumori di tipo II rapidamente proliferanti, potrebbero essere meno efficaci nei confronti dei tumori di tipo I, che crescono più lentamente e che pertanto necessitano di approcci innovativi. Ad esempio, gli inibitori di BRAF potrebbero essere utilizzati nel carcinoma sieroso di basso grado, mentre farmaci a bersaglio molecolare, che interferiscono con PIK3CA potrebbero essere molto promettenti nel carcinoma a cellule chiare avanzato o recidivato. La dimostrazione che una quota rilevante di carcinomi sierosi di alto grado, non ereditari, presenta un deficit del meccanismo della *Homologous Recombination* ha suggerito l'impiego in queste neoplasie di agenti inibitori di PARP (*Polyadenosine Diphosphate-Ribose Polymerase*), da soli o in associazione alla chemioterapia (26,27) (vedi cap. 9.0 - Ovaio). I risultati degli studi iniziali sono molto promettenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511-8
2. Kuo KT, Guan B et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res* 2009; 69:4036-42
3. Cho KR, Shih I. Ovarian cancer. *Ann Rev Pathol* 2009; 4:287-313
4. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42:918-31
5. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:433-43
6. Vaknin Z, Gottlieb WH. Molecular basis of gynecologic cancers. In: "Textbook of gynaecological oncology" Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursun P. Eds. *Gunes Publishing, Ankara, Istanbul, Kosuyolu, 2012; 183-90*
7. Piek JM, van Diest PJ et al. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001; 195:451-6
8. Callahan MJ, Crum CP et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007; 25:3985-90
9. Shaw PA, Rouzbahman M et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol* 2009; 22:1133-8
10. Kindelberger DW, Lee Y et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:161-9
11. Gagner JP, Mittal K. Malignant mixed Mullerian tumor of the fimbriated end of the fallopian tube: origin as an intraepithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 97:219-22
12. Marquez RT, Baggerly KA et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6116-26
13. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The world health organization collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:933-5
14. Wiegand KC, Shah SP et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 63:1532-43

15. Singer G, Oldt R 3rd et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:484-6
16. Ho CL, Kurman RJ et al. Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors. *Cancer Res* 2004; 64:6915-8
17. Catasús L, Bussaglia E et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35:1360-8
18. Kuo KT, Mao TL et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009; 174:1597-601
19. Guan B, Wang TL et al. ARID1A, a Factor That Promotes Formation of SWI/SNF-Mediated Chromatin Remodeling, Is a Tumor Suppressor in Gynecologic Cancers. *Cancer Res* 2011; 71:6718-27
20. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
21. Mok SC, Bell DA et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53:1489-92
22. Auner V, Kriegshäuser G et al. KRAS mutation analysis in ovarian samples using a high sensitivity biochip assay. *BMC Cancer* 2009; 9:111
23. Dehari R, Kurman RJ et al. The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1007-12
24. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 :814-9
25. Bowell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10:803-8
26. Carden CP, Yap TA et al. PARP inhibition: targeting the Achilles' heel of DNA repair to treat germline and sporadic ovarian cancers. *Curr Opin Oncol* 2010; 22:473-80
27. Ledermann JA. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (issue 15S): Abstract 5003

5.0 **IMAGING**

5.1 **Ecografia trans-vaginale (TVS)**

5.2 **Tomografia Computerizzata (TC)**

5.3 **Risonanza Magnetica (RM)**

5.4 **Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG)**

Attualmente, la diagnosi di carcinoma ovarico primario è basata principalmente sulla visita ginecologica, sul dosaggio di marcatori tumorali sierici specifici (CA125) e su tecniche di *imaging* radiologico, quali l'ecografia trans-vaginale (TVS, *Trans-Vaginal Sonography*), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM). Per quanto riguarda l'*imaging* funzionale, riveste un ruolo importante anche la tomografia ad emissioni di positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG).

5.1 **Ecografia trans-vaginale (TVS)**

La TVS rappresenta la prima linea di indagine in pazienti con un sospetto di massa pelvica. Tale metodica permette di differenziare masse annessiali dall'utero e nella caratterizzazione di una massa pelvica benigna. Di solito, la valutazione iniziale delle ovaie avviene mediante ecografia trans-addominale e TVS.

A causa del relativamente ridotto campo di vista della TVS, le masse ovariche che sono completamente intra-addominali, sia a causa della loro grande dimensione sia per la presenza di un utero di grandi dimensioni, possono non essere viste se la TVS viene eseguita da sola.

E' importante riconoscere una lesione benigna, come ad esempio cisti emorragiche o dermoidi, e quindi evitare interventi chirurgici non necessari. Perché i cambiamenti fisiologici delle cisti emorragiche possono mimare la neoplasia, è importante ripetere la scansione 6 settimane dopo la rilevazione iniziale di una massa ovarica, per ridurre i falsi positivi.

Lo studio multicentrico denominato IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis Group*) ha consentito in questi anni di ottenere risultati determinanti nella diagnostica delle neoplasie ovariche.

In un “consenso internazionale” è stata standardizzata la metodologia da seguire per la valutazione ecografica di una massa annessiale, e sono stati descritti tutti i parametri ultrasonografici da rilevare nel corso dell’esame stesso, con le relative definizioni (1).

La raccolta standardizzata e digitalizzata dei dati ecografici di più di 1.000 pazienti con massa pelvica ha consentito la realizzazione di un vasto *database*, permettendo lo sviluppo di nuovi modelli matematici.

In questo studio sono state analizzate circa 50 variabili cliniche ed ecografiche. Le neoplasie ovariche maligne hanno mostrato una maggiore percentuale di bilateralità, presenza di ascite, di papille, di flusso all’interno delle papille, irregolarità delle papille e della parete cistica interna.

Al contrario, nelle neoplasie benigne è stata riscontrata una più elevata percentuale di dolore pelvico, di setti incompleti, di cono d’ombra e di flusso sanguigno solo venoso.

Le variabili indipendenti risultate significative all’analisi multivariata sono state l’anamnesi personale di carcinoma ovarico, la terapia ormonale, l’età, il diametro massimo della lesione, il dolore, l’ascite, la presenza di flusso all’interno di una papilla, la presenza di una neoplasia interamente solida, il diametro della componente solida della neoplasia, l’irregolarità della parete cistica interna, il cono d’ombra ecografico e la valutazione semi-quantitativa della vascolarizzazione intralesionale (*color score*). Con i dati raccolti nel *database* è stato possibile sviluppare un modello di regressione logistica che ha mostrato un’elevata accuratezza diagnostica, con un’area sotto la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) = 0,946 (2).

Altre metodiche diagnostiche ecografiche sono state analizzate in questi anni per cercare di incrementare ulteriormente l’accuratezza diagnostica pre-operatoria.

L’ecografia tridimensionale, ad esempio, consente di analizzare la vascolarizzazione di una lesione attraverso indici vascolari tridimensionali; questi parametri, tuttavia, seppur sofisticati, non hanno mostrato una migliore predittività diagnostica rispetto a quella fornita dall’ecografia convenzionale.

Anche i mezzi di contrasto ecografici sono stati recentemente utilizzati nell’ambito di studi multicentrici per la valutazione di neoplasie ovariche “difficili”. Con interesse si è osservato che alla valutazione qualitativa il mezzo di contrasto è in grado di fornire una rappresentazione vascolare molto più dettagliata rispetto

all'analisi *color* e *power Doppler* velocimetrica. Inoltre, in presenza di tessuto ecogeno amorfo all'interno della cisti ovarica, il mezzo di contrasto è in grado di delineare la regolarità della capsula, rendendo l'operatore molto più sicuro nel formulare la diagnosi di benignità.

Tuttavia, quando è stata analizzata la capacità predittiva dell'ecografia con contrasto nel discriminare le masse ovariche "difficili" benigne da quelle maligne, tale metodica non ha fornito valori più accurati rispetto a quelli dell'ecografia convenzionale (3).

Per una programmazione ottimale del trattamento, è clinicamente utile distinguere non solo tra patologia benigna e maligna, e tra i diversi tipi di patologia benigna, ma avere la possibilità di differenziare i diversi sottogruppi di neoplasie maligne.

1) Per quanto riguarda i tumori *borderline* (BOT), è stato osservato che i differenti istotipi di BOT sono caratterizzati da particolari caratteristiche ultrasonografiche; in particolare, il tipo serioso e quello mucinoso endocervicale hanno morfologia simile, vale a dire si caratterizzano per la presenza di papille aggettanti; il tipo mucinoso intestinale, invece, è caratterizzato da masse multiloculari, unilaterali, di grandi dimensioni, con un numero elevato di concamerazioni (4).

2) E' stato inoltre osservato che i tumori ovarici *borderline* e i primi stadi dei carcinomi ovarici sono simili in termini di dimensione e morfologia, con un'alta prevalenza di papille aggettanti. Viceversa, i tumori ovarici agli stadi più avanzati sono di dimensioni minori e presentano per lo più una morfologia solida (5).

3) Nell'ambito dei tumori ovarici metastatici, si è osservato che le metastasi ovariche originate dallo stomaco, dalla mammella, da linfoma o dall'utero sono quasi tutte solide, mentre quelle derivate da colon-retto e vie biliari mostrano una morfologia più eterogenea con, in molti casi, un aspetto multiloculare. Nel contesto delle masse solide metastatiche è stato inoltre descritto, con elevata frequenza, un *pattern* vascolare caratteristico, e cioè la presenza di un vaso principale che dalla periferia della lesione penetra, ramificandosi, nella parte centrale; tale parametro, denominato *lead vessel*, potrebbe rappresentare un *marker* diagnostico aggiuntivo nella valutazione delle masse ovariche con morfologia solida (6).

Di fronte ad un carcinoma ovarico avanzato, infine, lo sforzo chirurgico dovrà mirare alla citoreduzione della neoplasia, quale

fattore prognostico più importante per la sopravvivenza della paziente. Pur mancando la pubblicazione di studi sul ruolo dell'ecografia nella valutazione della citoriducibilità, recenti studi volti a valutare l'estensione di malattia nel carcinoma ovarico hanno dato promettenti risultati. In particolare, la carcinosi peritoneale può essere diagnosticata in base alla presenza di noduli solidi, ipoecogeni, che crescono sulle superfici peritoneali, o di bande di tessuto ispessito che intrappolano le anse intestinali e possono causarne una retrazione verso la radice del mesentere.

Anche la presenza di ascite è un parametro frequentemente associato alla carcinosi peritoneale. L'omento infiltrato si presenta in genere come tessuto solido aperistaltico, situato tra il peritoneo parietale e le anse intestinali, con un'ecogenicità inferiore od in alcuni casi uguale rispetto alle anse circostanti. A volte, sono riconoscibili noduli ipoecogeni nel contesto del tessuto omentale descritto (7).

5.2 Tomografia Computerizzata (TC)

La TC è la modalità di scelta per studiare il carcinoma ovarico, in quanto relativamente rapida, *total body* e con accuratezza elevata.

La TC addome e pelvi viene eseguita dopo la somministrazione per via endovenosa di un mezzo di contrasto a bassa osmolarità. Questo consente l'identificazione ottimale non solo delle masse pelviche, ma anche di eventuali linfadenopatie, depositi peritoneali e pelvici. L'aggiunta di mezzo di contrasto orale è necessaria per una più accurata distinzione tra parete intestinale ed altre strutture addomino-pelviche (8).

In uno studio recente, Tsili et al. (9) hanno dimostrato che la TC è in grado di rilevare il 90% delle masse annessiali e ha evidenziato una sensibilità del 90%, una specificità del 88,76%, un VPP del 78,26%, un VPN del 95,18% ed una accuratezza diagnostica del 89,15% nella diagnosi di patologia maligna.

Le principali caratteristiche suggestive di malignità in una massa pelvica in TC includono (8):

- dimensione > 4 cm;
- presenza di masse annessiali bilaterali;
- presenza di componenti solide e cistiche, con spessore dei setti > 3 mm ed estroflessioni papillari;
- presenza di necrosi in un tumore solido.

5.3 Risonanza Magnetica (RM)

La RM può essere utilizzata per caratterizzare l'origine di una massa annessiale già nota e per determinarne la natura benigna o maligna. La probabilità pre-test di tumore aumenta dal 34% al 77% nel caso di RM positiva per lesione di natura neoplastica maligna, se si stanno analizzando lesioni ovariche sospette come *borderline* piuttosto che lesioni benigne.

Pertanto, la RM è un utile test pre-operatorio per la previsione della natura benigna o maligna di una massa pelvica.

La differenziazione tra massa annessiale benigna e maligna è di grande valore, perché l'approccio terapeutico è notevolmente diverso. Masse ovariche benigne possono essere gestite con approcci più conservativi, come lo stretto monitoraggio o una chirurgia conservativa (10).

La RM include immagini dipendenti dal T1 e T2, per una corretta delineazione dell'anatomia pelvica, associata alla somministrazione di Gadolinio, quale mezzo di contrasto.

La RM fornisce, infatti, un'eccellente caratterizzazione dei tessuti sulla base delle proprietà del segnale e permette la diagnosi sicura di lesioni benigne come cisti ovariche emorragiche, endometriosi e teratomi cistici benigni. Questo è legato alla capacità della RM d'identificare i grassi e gli emocomponenti.

Una captazione del mezzo di contrasto (chelati del Gadolinio) aiuta a delineare le strutture interne di lesioni cistiche e la presenza di noduli solidi od estroflessioni papillari.

Nello specifico, con la RM si può avere diagnosi certa di cisti dermoidi per la sua capacità di riconoscere univocamente la presenza di tessuto adiposo. Tale caratteristica permette di distinguere le cisti dermoidi dagli endometriomi.

Valutando sempre l'intensità di segnale nelle due fasi, può identificare il tessuto fibroso dei fibromi o dei teconi (11).

Recentemente, Sohaib et al. (12) hanno valutato 72 donne con massa pelvica attraverso TVS e RM. RM mostrava una specificità pari all'84% contro il 40% della TVS nella caratterizzazione di queste masse, mentre entrambe le tecniche hanno mostrato una sensibilità elevata (97% vs 100%).

5.4 Ruolo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) con Fluorodesossiglucosio (FDG)

Nella pratica clinica, la PET con 2-(fluoro-18)-fluoro-2-deossi-D-glucosio (^{18}F -FDG-PET) ha conseguito un significativo miglioramento nell'accuratezza diagnostica e ha esercitato un importante impatto sulla gestione del paziente, in particolare per diagnosi, stadiazione, monitoraggio della terapia, ristadiazione e ripresa di malattia.

Essa si basa sull'identificazione dell'aumento di attività glicolitica nelle cellule maligne, che concentrano preferibilmente glucosio, a causa di un aumento dei trasportatori di membrana del glucosio stesso (GLUT-1). L'FDG, marcato con Fluoro-18, 2-(fluoro-18)-fluoro-2-deossi-D-glucosio, viene trasportato nelle cellule tumorali, in modo simile al glucosio, e successivamente fosforilato dall'esochinasi a FDG-6-fosfato. FDG 6-fosfato non è metabolizzato in modo efficiente ed è intrappolato all'interno della cellula.

I nuovi sistemi di *imaging* combinati ^{18}F -FDG-PET e TC permettono inoltre una contemporanea valutazione anatomica e funzionale *total body*.

Diagnosi di malattia

Il ruolo della metodica PET nella diagnosi di malattia neoplastica maligna a livello ovarico è ancora controverso.

Due recenti studi hanno dimostrato una buona accuratezza diagnostica nel differenziare tumori ovarici maligni e benigni; la ^{18}F -FDG-PET mostra infatti l'87-100% di sensibilità, il 74-100% di specificità ed il 92-97% di accuratezza (13).

Il cancro ovarico risulta generalmente caratterizzato da un marcato aumento della captazione di FDG, ma il suo utilizzo nella valutazione e diagnosi delle masse ovariche primitive è limitata, a causa del tasso relativamente alto di falsi positivi. Sono state evidenziate infatti iperfissazione del radiofarmaco a carico di lesioni come cistoadenomi, endometriomi e fibromi (14).

Inoltre, la ^{18}F -FDG-PET difficilmente evidenzia e caratterizza lesioni a basso grado, a causa di una ridotta espressione di GLUT-1, *pattern* di crescita meno compatto e, quindi, minore densità cellulare all'interno delle cellule nelle forme a basso grado.

In secondo luogo, la rilevabilità del carcinoma ovarico dipende dalle dimensioni. Questo può essere dovuto ai limiti di risoluzione della metodica PET, nonostante la disponibilità di sistemi PET/TC

integrati, per cui fare diagnosi di lesioni microscopiche risulta ancora difficilmente fattibile.

Stadiazione pre-operatoria

Un'accurata stadiazione al momento della diagnosi è estremamente importante al fine di programmare una terapia adeguata ed è il più importante fattore prognostico nel carcinoma ovarico. Da qui, la necessità di stadiare accuratamente la malattia, in modo da poter procedere ad un intervento commisurato al grado di estensione ed evitare, invece, pesanti trattamenti laddove questi non possano avere esito curativo (14).

Secondo la Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia, la stadiazione del cancro ovarico avviene durante il *debulking* primario mediante la laparotomia esplorativa.

Diversi studi, relativamente recenti, hanno riportato che la stadiazione radiologica da ^{18}F -FDG-PET è coerente con quella chirurgica nel 69-78% dei pazienti (13,14).

Tuttavia, per quanto concerne il grado d'infiltrazione da parte della malattia degli organi circostanti (parametro T), la ^{18}F -FDG-PET non è in grado di aggiungere niente all'*imaging* morfologico, anche in pazienti con forme caratterizzate da elevato metabolismo glucidico (PET positivi), per le caratteristiche intrinseche della metodica, che, trattandosi di un'analisi funzionale, non consente una definizione accurata dei limiti anatomici della malattia.

Infatti, la RM ad alta risoluzione con mezzo di contrasto può essere considerata la migliore tecnica di *imaging* per una prima stadiazione pre-operatoria del tumore ovarico sia per la diffusione all'interno dell'ovaio stesso sia per l'invasione del organi circostanti.

La cavità peritoneale è un luogo comune di diffusione metastatica nel carcinoma ovarico. La sensibilità e la specificità della TC sono dell'85-93% e del 78-96%, rispettivamente, mentre nella RM con mezzo di contrasto sono del 95% e dell'80%, rispettivamente.

La RM discrimina chiaramente l'anormale intensità del segnale di diffusione peritoneale dal segnale derivante da organi circostanti, come l'intestino (15).

Fujii et al. (16) hanno dimostrato che la RM è molto sensibile (90%) e specifica (95,5%) per la valutazione delle diffusione peritoneale.

Il ruolo chiave della ^{18}F -FDG-PET nello studio pre-chirurgico si ha nella valutazione di metastasi linfonodali retroperitoneali ed addominali

ed a distanza (parametro N e M), dove l'*imaging* funzionale può essere superiore all'*imaging* morfologico.

Kitajima et al. (17) riferiscono che, nel rilevamento di metastasi linfonodali pelviche e lombo-aortiche, sensibilità, specificità ed accuratezza della TC sono stati rispettivamente del 37,5%, del 100% e dell'86,5%, mentre quelle della PET-ceTC (PET *contrast enhanced* TC) sono stati dell'81,3%, del 96,6% e del 93,2% .

La RM, invece, mostra una buona accuratezza per la diagnosi di diffusione addominale ed al bacino, evidenziando una sensibilità del 71-87% ed una specificità del 44-87% per la valutazione della diffusione peritoneale ed una sensibilità del 64% e specificità del 75% per metastasi linfonodali pelviche e para-aortiche (18).

La ^{18}F -FDG-PET permette infine di valutare la malattia anche a livello sistemico, come l'eventuale presenza di metastasi linfonodali sovra-diaframmatiche o localizzazioni secondarie a livello epatico, polmonare ed osseo (19).

La ^{18}F -FDG-PET potrebbe risultare quindi complementare alla stadiazione convenzionale, ma non un sostituto della RM; in particolare, come valore aggiunto per la valutazione di localizzazioni linfonodali di dimensioni comprese tra 5-9 mm e nella valutazione sovra-diaframmatica della malattia.

Risposta alla terapia

La ^{18}F -FDG-PET ha mostrato in diverse neoplasie la possibilità di predire, in base alle modificazioni del metabolismo glucidico della malattia indotte da 1-3 cicli di chemioterapia, la prognosi dei pazienti in trattamento in fase molto precoce. Nel cancro dell'ovaio, il monitoraggio durante chemioterapia viene fatto sia in pazienti già trattate chirurgicamente sia in fase di terapia neo-adiuvante, al fine di ridurre la malattia in previsione di un successivo intervento chirurgico.

Le metodiche di diagnostica per immagini morfologica risultano limitate nel rilevare la risposta precoce alla terapia, perché i cambiamenti anatomici sono solitamente visibili solo 2-3 mesi dopo la terapia, mentre i cambiamenti metabolici appaiono già dopo 2-3 sedute di chemioterapia.

Inoltre, in questo modo è possibile identificare prima le pazienti non responsive e migliorare la gestione della paziente stessa, evitando l'uso di terapie inefficaci, degli effetti negativi e riducendo il ritardo,

prima di somministrare un trattamento più efficace, con diminuzione dei costi.

Nishiyama et al. (20) hanno dimostrato che una riduzione del valore di SUV (*Standardized Uptake Value*) dopo i primi cicli di chemioterapia può predire la risposta alla chemioterapia od alla chemioradioterapia nelle pazienti con tumori ginecologici (cancro uterino, n=13; cancro ovarico, n=8).

Sulla base di un'analisi istopatologica dei campioni dopo l'intervento chirurgico, 10 pazienti sono risultate responsive e 11 non-responsive. Considerando un valore *cut off* di SUV di 3,8 per differenziare le pazienti responsive o no alla terapia, ^{18}F -FDG-PET ha mostrato una sensibilità del 90%, una specificità del 63,6% ed una accuratezza del 76,2%, mentre valutando una variazione di SUV del 65%, la ^{18}F -FDG-PET ha dimostrato una sensibilità del 90%, una specificità del 81,8% ed un'accuratezza dell'85,7%.

Avril et al. (21) hanno dimostrato una correlazione significativa tra i cambiamenti nella captazione del tracciante da parte del tumore dopo il primo e il terzo ciclo di chemioterapia neoadiuvante, non correlati con una proporzionale riduzione di CA125 e della sintomatologia clinica. Un più alto tasso di resezione completa del tumore è stato raggiunto nelle pazienti in risposta metabolica, definita come riduzione del 20% del valore basale di SUV dopo il primo ciclo e del 55% dopo il terzo ciclo, rispetto alle pazienti non-responsive.

Il 33% delle pazienti responsive è risultato macroscopicamente libero da malattia dopo intervento chirurgico, risultato raggiunto solo nel 13% delle pazienti non responsive.

Nello stesso lavoro è stata valutata la sopravvivenza mediana delle pazienti responsive e non responsive, rispettivamente.

Considerando una diminuzione del 20% del valore basale di SUV dopo il primo ciclo, la sopravvivenza mediana complessiva è stata di 38,3 mesi nelle pazienti metabolicamente responsive, rispetto a 23,1 mesi in quelle non-responsive, mentre per una riduzione del 55% del valore basale di SUV dopo il terzo ciclo di chemioterapia la sopravvivenza generale mediana è stata di 38,9 mesi nelle pazienti responsive, rispetto a 19,7 mesi in quelle non-responsive.

Ristadiazione e sospetto di ripresa

In corso di ristadiazione, dopo l'iniziale *debulking* chirurgico ed il trattamento chemioterapico di prima linea, è importante valutare

la presenza di eventuale malattia residua o la ripresa di malattia durante il *follow-up*.

In circa il 20-30% delle pazienti in stadio precoce di malattia e nel 50-75% di quelle con malattia avanzata, che ottengono una risposta completa dopo la terapia di prima linea, si può verificare una successiva ripresa di malattia.

Il *follow-up* clinico generalmente include la misurazione del CA125 nel siero, l'esame obiettivo e gli esami di *imaging* convenzionale.

TC e RM sono le metodiche di *imaging* più comunemente utilizzate nelle pazienti con sospetta recidiva di tumore ovarico; presentano, tuttavia, limitazione nel distinguere tumore residuo da necrosi o fibrosi e nel caratterizzare eventuali metastasi linfonodali, ossee e muscolari a distanza.

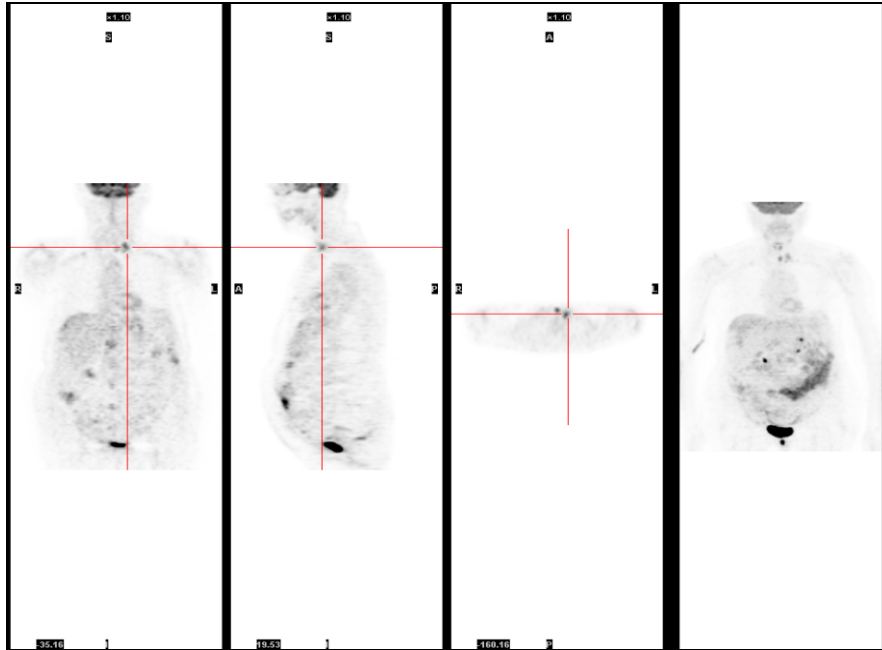
La ^{18}F -FDG-PET rispetto all'esame obiettivo ed alla TC mostra una sensibilità del 73-100%, una specificità del 71-100% ed un'accuratezza del 83-100% (18).

Tuttavia, quando si è confrontata la metodica ^{18}F -FDG-PET con l'istopatologia ottenuta durante una seconda valutazione laparotomica, l'accuratezza diagnostica della FDG-PET tendeva ad essere più bassa e sono state riportate sensibilità, specificità ed accuratezza rispettivamente di 53-83%, 40-86% e 63-82% (18).

Tali discrepanze sono attribuibili al fatto che lesioni di piccole dimensioni possono non essere viste, perché inferiori al potere di risoluzione della metodica FDG-PET.

Tuttavia, una laparotomia o laparoscopia esplorativa sono procedure invasive e costose; inoltre, la ^{18}F -FDG-PET permette di studiare approfonditamente la cavità toracica ed addominale.

Pertanto, la ^{18}F -FDG-PET risulta una metodica non invasiva più accurata per la stadiazione, soprattutto per la valutazione della diffusione peritoneale, di metastasi linfonodali, ossee e muscolari, perché permette di studiare l'intero corpo in un solo esame (Figura 1).

Figura 1

Paziente già operata per carcinoma ovarico, in sospetta ripresa di malattia. ^{18}F -FDG-PET mostra una diffusa carcinosi peritoneale con associata adenopatia sovraclaveare sinistra e lombo-aortica.

Gu et al. (22) hanno condotto una meta-analisi, in cui confrontavano i risultati di ^{18}F -FDG-PET (sensibilità 91%, specificità 88%), TC (sensibilità 79%, specificità 84%) e RM (sensibilità 75%, specificità 78%). Kim et al. (18), in un'analisi retrospettiva di 55 pazienti valutate sia mediante ^{18}F -FDG-PET sia mediante laparotomia esplorativa, dopo la prima chirurgia citoreducente e la chemioterapia adiuvante, hanno mostrato che il ruolo della ^{18}F -FDG-PET appare simile sia in caso di esame PET positivo sia in caso di PET negativo: non c'erano differenze significative nella progressione libera da malattia (28,8 vs 30,6 mesi) o nell'intervallo libero da malattia (40,5 vs 48,6 mesi).

L'esame PET-TC può risultare utile nella situazione in cui i livelli sierici di CA125 sono in aumento e gli studi di *imaging* convenzionali mostrano risultati negativi od ambigui.

Attualmente, livelli di CA125 < 35 U/mL sono accettati come normali e l'esistenza di ripresa di malattia si basa su livelli più alti

nelle pazienti con normalizzazione dopo le prime terapie o su livelli nadir nelle pazienti con *marker* sierici elevati, che non si erano mai normalizzati dopo i trattamenti primari (24).

Il ruolo dei valori sierici dei marcatori stessi presenta tuttavia una buona accuratezza generale, ma un basso valore predittivo negativo. Pertanto, il CA125 può essere utile quando nettamente superiore, ma per valori normali non è possibile escludere la presenza di malattia attiva.

Palomar et al. hanno infatti valutato 175 pazienti con cancro ovarico radicalmente trattato, sottoposte all'esame ^{18}F -FDG-PET nel sospetto di ripresa, indipendentemente dal valore sierico di CA125.

La ^{18}F -FDG-PET è risultata positiva sia nelle pazienti con valori di CA 125 alti sia in quelle con valori < 35 U/mL; in particolare, il valore *cut-off* evidenziato in questo lavoro era pari a 18 U/mL.

Infatti, circa il 53% delle pazienti ^{18}F -FDG-PET positive presentavano al momento dell'esame un valore di CA125 < 30 U/mL.

Al contrario, un numero significativo di pazienti (circa il 10%) con livelli molto elevati di CA125 hanno avuto una ^{18}F -FDG-PET negativa. Questo dimostra l'utilità della metodica ^{18}F -FDG-PET ogni volta che c'è una variazione sospetta dei livelli di *marker* ed una procedura *standard* negativa (25).

BIBLIOGRAFIA

1. Timmerman D, Valentin L et al: Terms, definitions and measurements to describe the ultrasonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:500-5
2. Timmerman D, Testa AC et al. International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005 Dec 1; 23(34):8794-801
3. Testa AC, Timmerman D et al. Intravenous contrast ultrasound examination using contrast-tuned imaging (CnTI) and the contrast medium SonoVue for discrimination between benign and malignant adnexal masses with solid components. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Dec; 34(6):699-710

4. Fruscella E, Testa AC et al. Ultrasound features of different histopathological subtypes of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Nov; 26(6):644-50
5. Valentin L, Ameye L et al. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol* 2006 Jul; 102(1):41-8
6. Testa AC, Ferrandina G et al. Ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(5):505-11
7. Testa AC, Ludovisi M et al. Ultrasound and Color Power Doppler examination in the detection of metastatic omentum: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1):65-70
8. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications and advances. *Radiol Clin North Am* 2009; 47:161-78
9. Tsili AC, Tsampoulas C et al. Adnexal masses: accuracy of detection and differentiation with multidetector computed tomography. *Gynecol Oncol* 2008; 110:22-31
10. Medeiros LR, Stein AT et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:387-99
11. Medeiros LR, Rosa DD et al. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:230-6
12. Sohaib SA, Mills TD et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005; 60(3):340-8
13. Kitajima K, Murakami K et al. Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer. *Ann Nucl Med* 2011; 25:155-64
14. Nam EJ, Yun MJ et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol Oncol* 2010; 116:389-94
15. Namimoto T, Awai K et al. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol* 2009; 19:745-60
16. Fujii S, Matsusue E et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2008; 18:18-23
17. Kitajima K, Murakami 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; 35:1912-20
18. Yuan Y, Gu ZX et al. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymphnodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2011 Feb 22. [Epub ahead of print]

19. Fanti S, Nanni C et al. Supra-clavicular lymph node metastatic spread in patients with ovarian cancer disclosed a 18F-FDG-PET/CT: an unusual finding. *Cancer Imaging* 2006; 23:20-3
20. Nishiyama Y, Yamamoto Y et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:287-95
21. Avril N, Sassen S et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7445-53
22. Gu P, Pan LL et al. CA125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2009; 71:164-74
23. Kim S, Chung JK et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:196-201
24. Han LY, Karavasilis V et al. Doubling time of serum CA125 is an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer relapsing after firstline chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010; May; 46(8):1359-64
25. Palomar A, Nanni C et al. Value of FDG PET/CT in Patients with Treated Ovarian Cancer and Raised CA125 Serum Levels. *Mol Imaging Biol* 2012 Feb; 14(1):123-9

6.0 STADIAZIONE

6.1 Stadi precoci

6.2 Stadi avanzati

La classificazione del carcinoma ovarico per stadio di malattia indicata dalla Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) nel 1988 è una classificazione anatomo-chirurgica (1) (Tabella 1).

Questa classificazione, ovviamente, riflette la storia naturale della malattia e trova spiegazione nei rapporti anatomici che l'ovaio contrae in termini topografici e di drenaggio emolinfatico. Le sedi elettive di metastasi sono il peritoneo e l'omento, con interessamento dei visceri addomino-pelvici, delle superfici epatiche e diaframmatiche e, talvolta, delle pleure; le stazioni linfonodali più frequentemente interessate sono quelle iliaco-otturatorie, aortiche e, più raramente, inguinali.

In presenza di una verosimile diagnosi clinica di malattia, la stadiazione pre-chirurgica suggerita dalla FIGO prevede la radiografia del torace per l'individuazione di un coinvolgimento pleuro-polmonare, la Tomografia Computerizzata (TC) addomino-pelvica per la definizione della malattia intra- e retroperitoneale ed eventualmente la colonscopia, nel sospetto di interessamento intestinale (2).

Tuttavia, come precedentemente detto, i limiti della diagnostica per immagini sono ben evidenti (vedi cap. 5.0 - Ovaio).

Resta, quindi, fondamentale la stadiazione chirurgica, che racchiude in sé valenza diagnostica, prognostica e terapeutica.

Tabella 1 Classificazione per stadio FIGO del carcinoma ovarico

I	Tumore limitato alle ovaie
IA	Tumore limitato ad un ovaio; assenza di cellule maligne nell'ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula integra
IB	Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di cellule maligne nell'ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula integra
IC ^a	Tumore allo stadio IA o IB, ma con tumore sulla superficie di una od entrambe le ovaie o rottura della capsula o presenza di cellule maligne nell'ascite o lavaggio peritoneale positivo

segue

II	Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con diffusione pelvica
IIA	Diffusione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
IIB	Diffusione ad altri tessuti pelvici
IIC ^a	Tumore allo stadio IIA o IIB: tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o rottura della capsula o presenza di cellule maligne nell'ascite o lavaggio peritoneale positivo
III	Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con diffusione peritoneale extra-pelvica istologicamente documentata e/o linfonodi retroperitoneali od inguinali positivi. Metastasi epatiche superficiali. Tumore limitato alla pelvi, ma con diffusione istologicamente documentata al piccolo intestino od all'omento
IIIA	Tumore apparentemente limitato alla pelvi, con linfonodi negativi, ma con diffusione microscopica istologicamente documentata alle superfici addominali peritoneali o diffusione istologicamente documentata al piccolo intestino o al mesentere
IIIB	Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con impianti istologicamente documentati sulle superfici addominali peritoneali di diametro < 2 cm; linfonodi negativi
IIIC	Metastasi peritoneali extrapelviche di diametro > 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi
IV	Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie con metastasi a distanza. Citologia positiva del versamento pleurico. Metastasi epatiche intraparenchimali

^a *Allo scopo di valutarne l'impatto sulla prognosi, sarebbe utile sapere se la rottura della capsula è stata spontanea o causata dal chirurgo e se le cellule maligne sono state repertate nel lavaggio peritoneale o nell'ascite*

6.1 Stadi precoci

In presenza di malattia macroscopicamente limitata alle gonadi, si riscontrano metastasi occulte nel 30-36% dei casi, con un 20-23% di stadi III, per rilevamento di localizzazioni extrapelviche e/o linfonodali (3-6). In Tabella 2 sono riassunte le percentuali di metastasi occulte extra-pelviche e retroperitoneali per sede (3,4,7-9).

Tabella 2 Incidenza di metastasi occulte per sede nel carcinoma ovarico macroscopicamente limitato alle gonadi

<i>SEDE</i>	<i>Range %</i>
Peritoneo (citologia)	11-27
Peritoneo (biopsie <i>random</i>)	1-4
Omento	4
Linfonodi retroperitoneali	12-22
- pelvici	3-4
- aortici	6-7
- pelvici + aortici	3-4

Review della letteratura (3,4,7-9)

La qualità delle procedure, in particolare la linfadenectomia, influenza significativamente l'accuratezza della stadiazione chirurgica. Nell'unico studio randomizzato sulla malattia in stadio iniziale (8), le pazienti sottoposte a linfadenectomia sistematica (≥ 20 linfonodi pelvici; ≥ 15 linfonodi aortici) mostravano una più alta positività linfonodale rispetto a quelle che andavano incontro al solo *sampling* pelvico ed aortico (22% vs 9%, $p=0,007$). Un recente studio retrospettivo monocentrico, su un ampio campione ($n=190$), mostra un analogo divario (17% vs 8%), anche se non statisticamente significativo (probabilmente per il basso numero delle positività linfonodali) (10). Lo scarso grado di differenziazione (OR=5,95, $p=0,04$), la positività citologica (OR=7,80, $p=0,001$) ed un livello di CA125 ≥ 500 U/mL (OR=6,86, $p=0,04$) sono risultati significativamente correlati all'incidenza di metastasi occulte (3). In particolare, limitatamente alle metastasi linfonodali, ulteriori fattori indipendenti predittivi sono risultati la bilateralità della lesione, la presenza di ascite (10) e l'istotipo sieroso (11) (Tabella 3).

Tabella 3 Fattori indipendenti predittivi di metastasi linfonodali nel carcinoma ovarico macroscopicamente limitato alle gonadi

<i>Fattore</i>	<i>N+ (%)</i>	<i>RR</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>
Grado 3	27,7	25,52	5,39–462,99	<0,001
Grado 2	2,8	12,76	2,70–231,50	
Grado 1	0	1		
Bilateralità	30,9	3,54	1,13–11,98	0,027
Monolateralità	8,2	1		
Ascite	33,3	3,90	1,17–13,43	0,029
Assenza di ascite	11,4	1		
<i>Powless et al, 2011 (10)</i>				
Istotipo sieroso	58,9	-	-	<0,01
Istotipo misto	59,0	-	-	0,02
Istotipo Brenner	58,3	-	-	0,04
CA125 \geq 500 U/ml	69,7	-	-	0,04
<i>Ajhan et al, 2005 (11)</i>				

In relazione alla mono- o bilateralità della neoplasia ovarica, i risultati di un ampio studio retrospettivo monocentrico (n=190) mostrano nel 50% dei casi metastasi linfonodali ipsilaterali alla lesione, nel 40% bilateralità e nel 10% controlateralità (14). Sovrapponibili sono i risultati di una *review* che analizza 14 studi (n=1247): le metastasi linfonodali pelviche erano ipsilaterali nel 39% dei casi, bilaterali nel 45% e controlaterali nel 16%; le metastasi linfonodali aortiche erano ipsilaterali nel 53% dei casi, bilaterali nel 30% e controlaterali nel 18% (12).

Il valore terapeutico della linfoadenectomia resta controverso, in assenza di sicure evidenze di efficacia. L'unico studio randomizzato sulla malattia macroscopicamente confinata alla pelvi non mostra, infatti, un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza della linfoadenectomia sistematica rispetto al solo campionamento linfonodale: sopravvivenza libera da malattia (DFS) 78,3% verso 71,3% (HR=0,72, p=0,16); sopravvivenza globale (OS) 84,2% verso

81,3% (HR=0,85, p=0,56). Va sottolineato, tuttavia, che tale studio era sottodimensionato ai fini statistici (8). Pur nei limiti di un'analisi di registro, uno studio territoriale con elevata dimensione del campione (SEER, n=46278) ha mostrato un significativo incremento di sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia sistematica sia con tumore in stadio I (96% vs 84%, p<0,001) sia in stadio II FIGO (81% vs 54%, p<0,001) (13).

Nel suo complesso, la stadiazione chirurgica nella malattia allo stadio iniziale (attenta ispezione delle superfici peritoneali, lavaggi peritoneali per esame citologico, omentectomia infracolica, linfadenectomia pelvica ed aortica, resezione delle lesioni sospette, biopsie peritoneali *random*, isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale ed appendicectomia nei tumori mucinosi) (2) ha confermato il suo ruolo diagnostico-prognostico, evitando un trattamento chemioterapico in caso di negatività (studio EORTC-ACTION) (14). L'incompletezza della stadiazione è un significativo fattore predittivo di recidiva (OR=2,62, p=0,032) ed impatta significativamente su OS globale (HR=2,31, p=0,03) e DFS (HR=1,82, p=0,04).

Le pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica ottimale, inoltre, non mostrano un significativo incremento di sopravvivenza in seguito a chemioterapia adiuvante (OS: HR=0,81, p=0,7; DFS: HR=1,14, p=0,7). Al contrario, tale incremento si osserva esclusivamente nelle pazienti non correttamente stadiate (OS: HR=1,75, p=0,03; DFS: HR=1,78, p=0,009) (14).

E' evidente, infine, che la figura professionale che effettua la stadiazione chirurgica influisce decisamente sulla qualità della stessa: in uno studio su 1.077 pazienti con cancro ovarico iniziale, la stadiazione risulta completa nel 73% delle pazienti operate da ginecologi oncologi, nel 67% da ginecologi "semi-specializzati" e nel 20% da ginecologi "generali" (p<0,0001). La specializzazione del chirurgo (ginecologo oncologo, OR=9,5) e della struttura (> 12 casi/anno, OR=3,9) si correlano significativamente alla percentuale di stadiazione chirurgica ottimale, con una probabilità 5 volte maggiore negli Ospedali ad alta casistica (> 12 casi/anno) rispetto a quelli a bassa casistica (≤ 6 casi/anno).

Ciò comporta, inoltre, un 18% di riduzione della mortalità per le pazienti operate nei Centri specializzati (15).

6.2 Stadi avanzati

La chirurgia in presenza di malattia extra-pelvica esercita un ruolo prevalentemente citoriduttivo e, quindi, ove possibile, di resezione di tutta la malattia visibile tramite procedure *standard* (isterectomia extrafasciale, annessiectomia bilaterale, omentectomia radicale ed appendicectomia) ed addizionali (resezioni viscerali, resezioni epatiche, splenectomia, peritonectomia, ecc.). Tuttavia, un'appropriate valutazione intra-operatoria della diffusione di malattia assume un chiaro significato stadiativo, fornendo indicazioni prognostiche anche attraverso l'identificazione dei casi suscettibili di completa citoriducibilità chirurgica. Infatti, un'accurata esplorazione chirurgica è in grado di definire non soltanto i sottogruppi di stadio a diffusione extra-pelvica macroscopica (stadio FIGO IIIB, IIIC), ma, nell'ambito di questi, anche i casi nei quali l'ablazione chirurgica completa della malattia è da ritenersi fattibile.

Sulla base di un'accurata analisi su un ampio campione in stadio FIGO IIIC, le metastasi di maggiore dimensione (< 5cm: 25%; 6-10cm: 14%, > 10cm: 61%) sono così localizzate: omento (51%), pelvi (22%), retroperitoneo (11%), diaframma (4%), altro (intestino, mesentere, parete addominale) (23%); l'estensione della carcinomatosi peritoneale con più di 50 impianti si presenta in circa il 50% dei casi (16). E' evidente che nella malattia in stadio avanzato (stadio FIGO III-IV), l'incidenza di metastasi linfonodali sia elevata.

Una *review* di 7 studi, con quasi 1.000 pazienti, riporta le seguenti percentuali: stadio III 32,7-73,7%; stadio IV 51,6-75% (17).

Il retroperitoneo risulta interessato da metastasi microscopiche nel 15% e macroscopiche nel 47% dei casi (16).

La più ampia revisione, recentemente effettuata in stadio IV sec. FIGO (n=573), riporta positività citologica pleurica nel 37%, metastasi epatiche intraparenchimali nel 26% e metastasi a distanza (linfonodi extra-addominali, parete addominale, parenchima polmonare ed ossa) nel 37% (18).

Nell'ambito di un'indagine datata (2001) condotta da ginecologi oncologi statunitensi, i siti di malattia correlati a non fattibilità di citoriduzione chirurgica ottimale sono: infiltrazione della radice del mesentere 83%, *porta hepatis* 77%, diaframma (infiltrativo) 76%, agglutinazione viscere-mesentere 74%, diaframma (superficiale) 51%, linfoadenopatie retroperitoneali aortiche 23%, omento infiltrante milza e/o pancreas 13%, linfoadenopatie retroperitoneali pelviche 8% e pelvi

“congelata” 2% (19). Il limite ad eseguire una citoriduzione appropriata era rappresentato soprattutto dalla malattia dell’alto addome. Attualmente, grazie all’evoluzione della tecnica chirurgica di peritonectomia messa a punto da Sugarbaker (20), la presenza di metastasi in alto addome è citoriducibile, qualora la paziente venga operata da Ginecologi Oncologi, in modo ottimale (vedi cap. 7.0 - Ovaio).

Il *Peritoneal Cancer Index* (PCI) (da 0 a 39), inizialmente ideato per la stadiazione della carcinosi peritoneale da tumori del tratto gastro-enterico, è risultato applicabile anche al carcinoma ovarico/tubarico/peritoneale avanzato. Il PCI è calcolato assegnando un punteggio secondo le dimensioni delle lesioni (nessun impianto: 0; < 0,5 cm: 1; 0,5-5 cm: 2; > 5 cm: 3) a 13 regioni addomino-pelviche così individuate: 9 regioni divise da due piani trasversali e due sagittali, più 4 regioni del piccolo intestino (20).

Un indice > 20 è considerato controindicato alla citoriduzione elettiva nella carcinosi da cancro del colon (21) ed analogamente applicato alle forme ovarico-peritoneali avanzate.

Il PCI, tuttavia, è stato per ora validato, in queste forme, solo come fattore prognostico sfavorevole ($p=0,025$) per indici > 10 (22).

Il sistema di punteggio di Eisenkop et al. (23) (da 0 a 15) rispecchia la diffusione di malattia in 5 regioni anatomiche (quadranti superiori destro e sinistro, pelvi, retroperitoneo, addome centrale), con significative differenze di sopravvivenza tra le pazienti con punteggio 0-5, 6-10 e 11-15. In particolare, risultano più difficilmente citoriducibili (e, pertanto, significativi in termini di sopravvivenza) gli elevati punteggi in sede addominale centrale (mesentere) ($p=0,008$) e nel quadrante superiore sinistro ($p=0,03$).

Più recentemente, è stato proposto un sistema di punteggio basato su valutazione laparoscopica (da 0 a 14; 2 punti per piastrone omentale, carcinosi peritoneale, carcinosi diaframmatica, retrazione del mesentere, infiltrazione dell’intestino e/o dello stomaco, metastasi epatiche), con una previsione di citoriduzione non ottimale per indici ≥ 8 (specificità 100%, VPP 100% e VPN 70%). Tale sistema, tuttavia, è stato validato su una popolazione non esclusivamente rappresentata da forme avanzate (stadio FIGO I-II: 18%; non specificati i sottogruppi di stadio III) (24).

Un ultimo sistema di punteggio è stato elaborato sulla base delle procedure chirurgiche necessarie alla citoriduzione (SCSS, *Surgical Complexity Scoring System*), da 0 a 18, calcolato assegnando un punteggio da 1 a 3 a ciascuna procedura chirurgica (secondo la sua complessità), con stratificazione della chirurgia in semplice (≤ 3), intermedia (4-7)

e complessa (≥ 8) (25). Un recente studio comparativo dei vari sistemi di punteggio per la citoriducibilità individua quest'ultimo come il più affidabile ($p < 0,01$), sottolineando la maggior rilevanza del massimo sforzo chirurgico rispetto alla diffusione di malattia (26).

Infine, in un ampio e recente studio di registro sul trattamento di pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIC/IV ($n=31.897$), una sopravvivenza significativamente maggiore si registra nei casi trattati in Ospedali ad alta (10-19 casi/anno: $HR=0,89$, $p < 0,001$) ed altissima casistica (≥ 20 casi/anno: $HR=0,79$, $p < 0,0001$) ed una sopravvivenza significativamente minore ($HR=1,63$, $p < 0,0001$) per quelli trattati da chirurghi generali rispetto a ginecologi specialisti (27).

BIBLIOGRAFIA

1. Heintz AP, Odicino F et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov; 95(Suppl 1):S161-92
2. Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (Eds.). Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers. *FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 3rd ed. London, 2006*
3. Ayhan A, Gultekin M et al. Occult metastasis in early ovarian cancers: risk factors and associated prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Jan; 196(1):81.e1-6
4. Le T, Adolph A et al. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002 May; 85(2):351-5
5. Soper JT, Johnson P et al. Comprehensive restaging laparotomy in women with apparent early ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992 Dec; 80(6):949-53
6. Young RC, Decker DG et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983 Dec; 250(22):3072-6
7. Cass I, Li AJ et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001 Jan; 80(1):56-61
8. Maggioni A, Benedetti Panici P et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006 Sep; 95(6):699-704

9. Powless CA, Bakkum-Gamez JN et al. Random peritoneal biopsies have limited value in staging of apparent early stage epithelial ovarian cancer after thorough exploration. *Gynecol Oncol* 2009 Oct; 115(1):86-9
10. Powless CA, Aletti GD et al. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011 Sep; 122(3):536-40
11. Ayhan A, Gultekin M et al. Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables. *Gynecol Oncol* 2005 May; 97(2):400-4
12. Kleppe M, Wang T et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2011 Oct 6 [Epub ahead of print]
13. Rouzier R, Bergzoll C et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG* 2010 Nov; 117(12):1451-8
14. Trimbos JB, Vergote I et al; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jan; 95(2):113-24
15. Vernooij F, Heintz AP et al. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2009 Mar; 112(3):455-61
16. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with “biological aggressiveness” and survival? *Gynecol Oncol* 2001 Sep; 82(3):435-41
17. Ushijima K. Management of retroperitoneal lymph nodes in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2007 Jun; 12(3):181-6
18. Wimberger P, Wehling M et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010 Jun; 17(6):1642-8
19. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001 Sep; 82(3):489-97
20. Sugarbaker PH (Ed.). Peritoneal Carcinomatosis: *Principles of Management*. Boston, 1996
21. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43(Suppl):S15-25
22. Tentes AA, Tripsiannis G et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003 Feb; 29(1):69-73

23. Eisenkop SM, Spirtos NM et al. Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2003 Aug; 90(2):390-6
24. Fagotti A, Ferrandina G et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006 Aug; 13(8):1156-61
25. Aletti GD, Santillan A et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007 Oct; 107(1):99-106
26. Chéreau E, Ballester M et al. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Feb; 202(2):178.e1-178.e10
27. Mercado C, Zingmond D et al. Quality of care in advanced ovarian cancer: the importance of provider specialty. *Gynecol Oncol* 2010 Apr; 117(1):18-22

7.0 TERAPIA PRIMARIA

7a Chirurgia

7b Radioterapia

7c Chemioterapia

7a Chirurgia

Stadi iniziali (EOC, Early Ovarian Cancer)

Quando la malattia è limitata alle ovaie, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è > 90%, ma circa il 30% delle pazienti, in apparente stato iniziale, presenta malattia metastatica microscopica nell'alto addome o nel retroperitoneo. Da qui, la necessità di eseguire una corretta stadiazione chirurgica, al fine di impostare un adeguato *management* post-operatorio.

La stadiazione chirurgica del tumore dell'ovaio si basa sui tempi definiti dalle Linee Guida redatte dal *Gynecologic Group* dell'EORTC e che comprendono: *washing* peritoneale, isterectomia con annessiectomia bilaterale, omentectomia (infracolica o gastrocolica, in caso di interessamento macroscopico), biopsie multiple delle docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico e vescicale (in caso di assenza di lesioni macroscopicamente sospette), linfadenectomia pelvica e para-aortica, appendicectomia (nei tumori mucinosi). Poiché dal 3% al 17% dei tumori epiteliali dell'ovaio interessa donne di età < 40 anni e desiderose di prole, nelle pazienti con malattia apparentemente limitata ad un solo ovaio (stadio FIGO IA) è possibile effettuare, dopo adeguato *counselling*, un intervento di tipo conservativo per preservarne la fertilità (conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale). Il ruolo della linfadenectomia in queste pazienti è stato chiarito da uno studio italiano prospettico randomizzato, che non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di DFS (*Disease Free Survival*) ed OS (*Overall Survival*), ma una maggiore accuratezza nella stadiazione di queste pazienti.

Benché la FIGO raccomandi uno *staging* laparotomico, la laparoscopia trova sempre più indicazione nel *management* delle masse pelviche, sia nella diagnosi sia nel trattamento delle forme iniziali di carcinoma ovarico, permettendo di eseguire tutte le procedure indispensabili alla corretta stadiazione. Le complicanze intra-operatorie sono

sovrapponibili a quelle della laparotomia e facilmente correggibili in mani esperte, senza necessità di conversione laparotomica. La principale critica sul *management* laparoscopico degli EOC verte sul rischio dello *spillage* (fuoriuscita del contenuto intracistico in cavità peritoneale, legata alla rottura intra-operatoria della massa annessiale) e rischio di *port-site* metastasi (impianto di tessuto neoplastico sul sito di inserzione del *trocar*). Queste complicanze presentano una bassa incidenza e sembrano avere un impatto negativo sull'intervallo libero da malattia, ma non sulla sopravvivenza globale (1,2).

Tuttavia, manca un *follow-up* adeguato e rimane da valutare se la rottura della neoplasia, probabilmente più frequente in laparoscopia, possa costituire un elemento a svantaggio dell'approccio laparoscopico o robotico.

I vantaggi della laparoscopia come la ridotta degenza post-operatoria, la maggiore *compliance* delle pazienti ed il precoce inizio di un eventuale trattamento adiuvante sono indubbi, anche se gravati da maggiori costi e da una più lunga curva di apprendimento.

La laparoscopia potrebbe dunque diventare il nuovo *gold standard* per lo *staging* del tumore ovarico iniziale. La chirurgia del carcinoma ovarico iniziale *standard*, ed a maggior ragione quella mininvasiva, vanno assolutamente eseguite da chirurghi esperti in Centri di riferimento (3,4).

Stadi avanzati (AOC, Advanced Ovarian Cancer)

Chirurgia primaria

Circa il 70% dei carcinomi ovarici viene diagnosticato ad uno stadio di malattia avanzato (stadio FIGO III-IV), spesso in maniera accidentale, durante esami di controllo od interventi eseguiti per altra patologia. La sintomatologia, infatti, è tardiva, legata cioè alla diffusione intra-peritoneale della malattia e comprende un quadro clinico con presenza di ascite, aumento volumetrico dell'addome e del peso corporeo, dolori addominali diffusi con (sub)occlusione, difficoltà respiratorie o di alimentazione, astenia e cachessia.

Questa malattia, quando diagnosticata in fase così avanzata, ha un'evoluzione rapida e sfavorevole, nonostante sia moderatamente chemiosensibile.

In letteratura, è riportata una sopravvivenza a 5 anni del 40% circa, con una percentuale di recidiva del 75% (5).

Nelle pazienti con malattia in stadio avanzato, la chirurgia, oltre a valutare l'estensione della malattia, deve essere finalizzata all'asportazione massima del tumore (chirurgia citoreducente o di *debulking*), poiché il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il fattore prognostico principale (6,7).

Una chirurgia di *debulking* ultra-radical, che comprenda tutte quelle procedure volte all'ottenimento di un residuo ottimale di malattia (≤ 1 cm, ma nelle serie più recenti tumore residuo macroscopicamente assente), include anche una chirurgia diaframmatica ed una chirurgia dell'addome alto, che costituiscono uno *step* fondamentale, da cui un ginecologo oncologo esperto non può prescindere (8,9).

Nonostante le evidenze attuali che supportano la citoreduzione in prima linea, rimane del tutto controverso se il miglioramento della prognosi sia imputabile alla destrezza tecnica o alle caratteristiche biologiche del tumore, che lo rendono facilmente resecabile.

In genere, la presenza di localizzazioni massive a livello dell'alto addome rappresenta un surrogato di maggiore aggressività biologica. Tuttavia, l'impiego di procedure ultraradicali, quali resezione del diaframma, resezioni intestinali estese, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche e pancreatiche (10), a cui possono altresì essere applicate manovre di peritonectomia estesa (11), consente di ottenere una maggior percentuale di citoreduzioni complete e conseguente miglioramento della sopravvivenza, che rende necessario un cambiamento del paradigma chirurgico mediante un atteggiamento più aggressivo che comporti l'utilizzo di tecniche ultraradicali. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per chiarire l'impatto di tali approcci sulla qualità di vita, morbilità e rapporto costo-efficacia.

Il ruolo della linfadenectomia in queste pazienti è stato chiarito da uno studio italiano prospettico randomizzato, che ha dimostrato un vantaggio in termini di DFS, ma non di OS.

La chirurgia dell'AOC è essenzialmente una chirurgia laparotomica. La tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione nella valutazione intra-operatoria della malattia avanzata, al fine di predire le possibilità di un *debulking* ottimale (tumore residuo < 1 cm). Presso l'Unità Operativa di Ginecologia Oncologica dell'Università Cattolica di Roma è stato elaborato uno *score* laparoscopico, che consente di superare il giudizio soggettivo della metodica convertendolo in un punteggio oggettivo, esportabile anche in altri Centri (12).

Attualmente, è in corso una validazione multicentrica prospettica di tale punteggio che, se confermasse i dati già presenti in letteratura,

consentirebbe alle pazienti, risultate inoperabili alla laparoscopia, di evitare laparotomie inutili e di iniziare più precocemente il trattamento chemioterapico adiuvante. D'altra parte, in base a questo modello, nessuna paziente, verrebbe privata della citoreduzione primaria, che allo stato attuale rimane il trattamento di scelta (13,14).

Chirurgia di intervallo (IDS, Interval Debulking Surgery)

La percentuale di pazienti con tumore ovarico avanzato che presentano residuo di malattia misurabile sub-ottimale dopo chirurgia demolitiva varia dall'8% all'85%, in rapporto ad una serie di variabili quali il *performance status* e l'età della paziente, la filosofia del Centro e l'aggressività del chirurgo (15). Queste pazienti possono beneficiare di un trattamento chemioterapico neoadiuvante (NACT) a base di platino e, successivamente, essere sottoposte ad un secondo tentativo chirurgico (IDS). I risultati della letteratura, tuttavia, non concordano sull'impatto prognostico dell'IDS sulla OS delle pazienti con residuo di malattia sub-ottimale dopo chirurgia primaria.

Uno studio randomizzato dell'EORTC ha concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza (16). Lo studio GOG 152, d'altro canto, ha evidenziato che non sembra esserci un vantaggio nel praticare la chirurgia di intervallo nelle pazienti che sono state sottoposte ad un massimo sforzo chirurgico primario, pur sub-ottimale, da parte del ginecologo oncologo (17).

Attualmente, sono disponibili i risultati di uno studio randomizzato di fase III dell'EORTC (18), in cui si confronta l'approccio *standard* costituito dalla chirurgia seguito dalla chemioterapia adiuvante con il trattamento neoadiuvante, seguito da IDS in pazienti con carcinoma ovarico in stadio IIC e IV. Lo studio, che ha arruolato 718 pazienti con un *follow-up* di 4,8 anni, non ha evidenziato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (29 vs 30 mesi) e d'intervallo libero da malattia (11 mesi) nei due gruppi.

I limiti di questo studio sono il basso tasso di citoreduzione ottimale e l'elevato tasso di complicanze e mortalità post-operatorie nel braccio della chirurgia di prima istanza.

Attualmente, la chemioterapia neoadiuvante e la chirurgia di intervallo, nelle mani di ginecologi oncologi esperti, possono costituire una valida opzione per pazienti che hanno subito una citoreduzione sub-ottimale, pazienti con *performance status* scadente e comorbidità peri-operatorie

importanti, pazienti con tumori ovarici avanzati, in cui non è possibile ottenere una citoriduzione ottimale (tumore residuo < 1 cm).

In conclusione, è indiscutibile che la paziente con carcinoma ovarico avanzato debba essere sottoposta a citoriduzione sia primaria sia d'intervallo. Un numero elevato di studi retrospettivi e prospettici indicano che la possibilità di sopravvivenza sia inversamente proporzionale alla quantità di tumore residuo. In particolare, l'assenza di neoplasia macroscopica residua consente, a parità di trattamento post-chirurgico, un significativo incremento di sopravvivenza rispetto a pazienti con tumore residuo inferiore al centimetro (19).

Da queste considerazioni discende la necessità che la citoriduzione venga effettuata da chirurghi esperti in Centri Specializzati (13).

BIBLIOGRAFIA

1. Park JY, Kim DY et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 Jul; 15(7):2012-9
2. Ghezzi F, Malzoni M et al. Laparoscopic staging of early ovarian cancer: results of a multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5):1589-94.
3. Mayer AR, Chambers SK et al. Ovarian cancer staging: does it require a gynecologic oncologist? *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):223-7
4. Chan JK, Kapp DS et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1342-50
5. Jemal A, Siegel R et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 Mar-Apr; 56(2):106-30
6. Aletti GD, Dowdy SC et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer *Obstet Gynecol* 2006 Jan; 107(1):77-85
7. Eisenkop SM, Friedman RL et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998 May; 69(2):103-8
8. Fanfani F, Fagotti A et al. Upper abdominal surgery in advanced and recurrent ovarian cancer: role of diaphragmatic surgery. *Gynecol Oncol* 2010 Mar; 116(3):497-501
9. Gallotta V, Fanfani F et al. Douglas peritonectomy compared to recto-sigmoid resection in optimally cytoreduced advanced ovarian cancer

- patients: analysis of morbidity and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol* 2011 Sep 2. *In press*
10. Chi DS, Eisenhauer EL et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009 Jul; 114(1):26-31
 11. Deraco M, Kusamura S et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011 Aug; 122(2):215-20. *Epub 2011 Jun 12*
 12. Fagotti A, Ferrandina G et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Dec; 199(6):642. *e1-6*
 13. Franchi M, Raspagliesi F et al. Requisiti essenziali per il trattamento delle neoplasie ginecologiche. *Società Italiana di Oncologia Ginecologica, Editeam ed. 2010*
 14. Chi DS, Musa F et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012; 124(1):10-4
 15. Bristow RE, Tomacruz RS et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1; 20(5):1248-59
 16. Van der Burg ME, van Lent M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995 Mar 9; 332(10):629-34
 17. Rose PG, Nerenstone S et al; Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004 Dec 9; 351(24):2489-97
 18. Vergote I, Tropé CG et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 Sep 2; 363(10):943-53
 19. Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining “optimal” residual disease. *Gynecol Oncol* 2012; 125(2):483-92

7b Radioterapia

La radioterapia è stata impiegata nel trattamento adiuvante e palliativo delle neoplasie epiteliali ovariche. Indicazioni per la radioterapia, in alternativa alla chemioterapia, esistono per i tumori allo stadio I-II con caratteristiche ad alto rischio e per quelli allo stadio III, dopo *debulking* chirurgico completo.

La tecnica radioterapica *standard* prevede l'irradiazione di tutta la cavità addominale (WAR, *Whole Abdominal Radiotherapy*). La dose totale prevista è di 30 Gy totali in 20 frazioni (1,5 Gy al giorno). La WAR induce tossicità gastrointestinale, nausea, vomito e diarrea, in circa il 60% dei casi. La mielosoppressione, soprattutto trombocitopenia di grado severo, si registra in circa il 10% delle pazienti e, complessivamente, circa il 10% delle pazienti non è in grado di completare il trattamento a causa della tossicità acuta indotta. Gli effetti tossici cronici indotti includono l'occlusione dell'intestino tenue (4,2%) e l'epatite attinica (44%); tuttavia, gli effetti letali sono rari e si registrano in meno dell'1% dei casi.

Attualmente, la chemioterapia è preferita alla WAR come trattamento adiuvante di scelta dopo l'intervento chirurgico. L'efficacia della WAR e della chemioterapia sono state confrontate in una serie di studi prospettici randomizzati, la maggior parte dei quali non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra i due trattamenti, in termini di sopravvivenza globale. Tuttavia, la WAR è stata ampiamente sostituita dalla chemioterapia a causa degli effetti tossici radioindotti (1).

Una meta-analisi eseguita per valutare l'efficacia della terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico per carcinoma ovarico precoce non ha mostrato alcuna differenza significativa tra radio- e chemioterapia, anche se gli studi con chemioterapia sono caratterizzati da una notevole eterogeneità.

La chemioterapia ha prodotto un beneficio significativo rispetto all'osservazione sia in termini di sopravvivenza globale sia di sopravvivenza libera da malattia.

Gli Autori hanno concluso che, tranne per le pazienti nelle quali un'adeguata stadiazione chirurgica ha rivelato una malattia ben differenziata limitata ad una od entrambe le ovaie, con capsula intatta, la chemioterapia con platino dovrebbe essere offerta per ridurre il rischio di recidiva (2).

Se attualmente la chemioterapia è considerata come il trattamento adiuvante *standard*, l'associazione con WAR ha dimostrato un effetto

terapeutico maggiore in un piccolo studio prospettico randomizzato in cui le pazienti in stadio III, senza malattia residua, sono state trattate con Cisplatino ed Epirubicina, seguito da WAR od osservazione. Il braccio di chemioterapia più WAR ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (77% vs 54% a 2 anni e 45% vs 19% a 5 anni, $p=0,0061$) e della sopravvivenza globale (88% vs 58% a 2 anni e 59% vs 26% a 5 anni, $p=0,012$) statisticamente significativi (3).

Anche i risultati di un'esperienza di associazione di radioterapia e chemioterapia adiuvante ha documentato risultati a lungo termine superiori a quelli comunemente ottenuti con solo chemioterapia. Dal 1970 al 1976, 94 pazienti con carcinoma epiteliale ovarico agli stadi I-III sono state arruolate in uno studio prospettico non randomizzato, che prevedeva un'irradiazione di 20 Gy alla parte superiore dell'addome e di 50 Gy al bacino, seguita da cicli di Melfalan. La sopravvivenza libera da malattia è stata del 48% a 5 anni ed è rimasta pari al 45% nel periodo da 10 a 25 anni.

Delle 31 pazienti sottoposte a *second look* chirurgico, l'84% erano libere da tumore. La sopravvivenza libera da malattia a 25 anni è stata del 95% per le pazienti in stadio I, del 60% per quelle in stadio II e del 20% per quelle in stadio III ($p<0,0001$). Le pazienti allo stadio III, senza tumore palpabile all'intervento, hanno raggiunto un 47% di sopravvivenza libera da malattia a 25 anni.

La tossicità acuta era stata accettabile ed il 98% delle pazienti aveva completato la radioterapia. La tossicità cronica ha prodotto occlusione intestinale nel 12% dei casi ed eventi fatali nel 3%, rappresentati da secondo tumore maligno o tossicità ematologica (2 casi di leucemia mieloide acuta, 1 di trombocitopenia).

Gli Autori hanno concluso che questi risultati, ottenuti con monochemioterapia e radioterapia, non sono stati superati nei successivi 3 decenni dalla polichemioterapia (4).

Uno studio randomizzato ha invece confrontato radioterapia, chemioterapia ed osservazione nelle pazienti con remissione completa chirurgica dopo chemioterapia di induzione, in 172 pazienti con carcinoma ovarico epiteliale allo stadio III.

Nel sottogruppo con remissione completa patologica e chirurgica, la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è risultata significativamente ($p=0,032$) più rilevante nel braccio di radioterapia (56%) rispetto a quelli di chemioterapia (36%) e di osservazione (35%). Anche la sopravvivenza globale a 5 anni è risultata superiore nel braccio di radioterapia (69%). Nel sottogruppo con residuo microscopico

non sono emerse differenze significative in termini di sopravvivenza tra radioterapia e chemioterapia. Gli effetti collaterali del trattamento sono stati osservati più frequentemente nel braccio di radioterapia. In particolare, sono state registrate complicazioni intestinali tardive nel 10% delle pazienti (5).

Un altro studio ha valutato il ruolo della radioterapia nel trattamento delle recidive e dei residui di malattia chemioresistenti, ma localizzati. Sono state arruolate nello studio 20 pazienti, per le quali il numero mediano di linee chemioterapiche precedenti era pari a 2.

L'intervallo tra precedente chemioterapia e radioterapia è stato di 4,5 mesi. Il diametro massimo delle lesioni era di $3,6 \pm 1,8$ cm. La dose di irradiazione è stata di $52,3 \pm 8,3$ Gy.

Non sono state registrate tossicità ematologiche od intestinali di grado > 3 . Sono state irradiate 44 sedi di malattia, comprendenti metastasi linfonodali, recidive della cupola vaginale, lesioni pelviche, addominali, sottocutanee e cerebrali. Nelle pazienti sintomatiche è stato registrato un miglioramento dei sintomi in circa il 50% dei casi. Lesioni più piccole ($p=0,024$) e con sede nei linfonodi ($p=0,042$) hanno dimostrato una migliore risposta. Il grado di regressione è risultato significativamente correlato alla sopravvivenza ($p=0,0195$).

Gli Autori hanno concluso che la radioterapia locale può essere una delle opzioni di trattamento per il cancro ovarico recidivo o refrattario localizzato (6).

I risultati a lungo termine di un altro studio clinico hanno suggerito l'esistenza di un rapporto tra dose radioterapica e *outcome*. È stata eseguita un'analisi retrospettiva su 71 pazienti con carcinoma ovarico in stadio I-III, trattate con WAR dopo isterectomia totale e ovariectomia bilaterale con o senza omentectomia. Sono state impiegate dosi superiori a quelle *standard*. Nessuna paziente aveva ricevuto la chemioterapia prima della WAR. Trentuno pazienti hanno ricevuto chemioterapia a base di Alkeran o Ciclofosfamide e 2 hanno ricevuto Cisplatino dopo la WAR. La dose media sull'intero addome era di 36 Gy (*range* 9-45,5) e la dose mediana alla pelvi è stata di 51 Gy (*range* 16-59). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni era del 93%, 48% e 29% per gli stadi I, II e III, rispettivamente. All'analisi multivariata, lo stadio e l'estensione della malattia residua sono risultati fattori prognostici indipendenti. Il tasso di sopravvivenza a 5 e 10 anni per le 46 pazienti del gruppo a rischio intermedio era del 61% e del 54%, rispettivamente. In questo gruppo, una dose totale addominale ≥ 36 Gy è stata associata ad una sopravvivenza prolungata.

E' stata osservata anche una significativa riduzione dell'incidenza di recidive addominali nelle pazienti trattate con dosi ≥ 36 Gy a tutto l'addome (18% vs 49%, $p=0,006$). Il 21% delle pazienti ha sviluppato tossicità intestinale cronica di grado 3 o 4, che nel 11% dei casi ha richiesto un intervento chirurgico. Una dose addominale ≥ 30 Gy ed una dose pelvica ≥ 50 Gy erano associate ad un significativo aumento di occlusioni del tenue. Gli Autori hanno concluso che un miglioramento dei risultati attraverso l'impiego di WAR, a dosi superiori a quelle *standard*, richiederà lo sviluppo di tecniche in grado di ridurre la tossicità radioindotta (7).

In considerazione della necessità di ridurre gli effetti tossici da radiazioni, alcuni studi hanno valutato la possibilità di impiegare la radioterapia ad intensità modulata (IMRT, *Intensity-Modulated Radiotherapy*).

Un primo studio ha riguardato la WAR di consolidamento dopo *debulking* e chemioterapia nelle pazienti con malattia in stadio IIIC. Dieci pazienti sottoposte a *debulking* ottimale sono state arruolate in uno studio di fase I e sono state sottoposte a WAR-IMRT con una dose totale di 30 Gy (frazioni di 1,5 Gy), come terapia di consolidamento dopo chemioterapia con Carboplatino e Taxolo. Da un punto di vista tecnico, la WAR-IMRT ha consentito un'ottimale irradiazione dell'addome e della pelvi con un efficace risparmio degli organi a rischio. Il trattamento è stato ben tollerato e non sono stati osservati effetti acuti di grado 4. Tutte le pazienti hanno completato il trattamento senza interruzioni.

Ad un *follow-up* di 23 mesi, 4 pazienti hanno presentato una ripresa di malattia: 3 intra-peritoneale e 1 epatica. Un'occlusione del tenue è stata registrata in 3 pazienti. Gli Autori hanno concluso che la WAR-IMRT è praticabile nel consolidamento del carcinoma ovarico in fase avanzata dopo chemioterapia adiuvante in sottogruppi selezionati di pazienti.

E' stato avviato uno studio di fase II per valutare ulteriormente la tossicità di questo trattamento multimodale intensivo (8).

Un secondo studio ha invece valutato la IMRT nel trattamento palliativo dei carcinomi ovarici chemioresistenti. Tredici pazienti sono state trattate con WAR-IMRT, mediante terapia ad archi. La dose prescritta era di 33 Gy in frazioni da 1,5 Gy. Tutte le pazienti erano state pesantemente pretrattate con chirurgia e chemioterapia ed erano sintomatiche per occlusione gastrointestinale, sintomi gastrointestinali minori, dolore, ascite e sanguinamento vaginale. La sopravvivenza mediana è stata di 21 settimane. Le 9 pazienti che

hanno completato il trattamento hanno ottenuto una risposta completa dei sintomi, ad eccezione di una paziente affetta da ascite (risposta parziale). La durata mediana della risposta è stata di 24 settimane. Delle 6 pazienti con occlusione o sub-occlusione, 4 hanno ottenuto una risposta completa dei sintomi (durata media 16 settimane). Gli Autori hanno concluso che la WAR-IMRT è efficace nel controllo dei sintomi da carcinoma ovarico avanzato (9).

Uno studio randomizzato ha valutato l'impatto della radioterapia metabolica dopo laparotomia di *second-look* negativa, nelle pazienti allo stadio III. Duecentodue pazienti eleggibili sono state selezionate a ricevere 15 mCi di ^{32}P intra-peritoneale (IP ^{32}P , n=104) o nessuna ulteriore terapia (NFT, n=98). Ad un *follow-up* mediano di 63 mesi, 68 pazienti nel gruppo IP ^{32}P (65%) e 63 pazienti nel gruppo NFT (64%) hanno sviluppato recidiva del tumore. A 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia è stata del 42% e del 36% rispettivamente nei bracci IP ^{32}P e NFT (*log-rank test*, p=0,27). Nessuna differenza statisticamente significativa (p=0,19) è stata osservata nella sopravvivenza globale. Gli Autori hanno concluso che il trattamento IP ^{32}P non diminuisce il rischio di recidiva e non migliora la sopravvivenza nelle pazienti con carcinoma ovarico allo stadio III dopo *second-look* chirurgico negativo (10).

BIBLIOGRAFIA

1. Mutyala S, Wolfson AH. Ovarian and Fallopian Tube Cancers. In: *Radiation Oncology, An Evidence-Based Approach*. Lu J.J. e Brady L.W. (Eds.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008, cap 22, pp 331-342.
2. Winter-Roach B, Hooper L et al. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003 Jul-Aug; 13 (4):395-404
3. Pickel H, Lahousen M et al. Consolidation radiotherapy after carboplatin-based chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:215-219
4. Dusenbery KE, Bellairs EE et al. Twenty-five year outcome of sequential abdominal radiotherapy and melphalan: implications for future management of epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2005 Feb; 96(2):307-13
5. Sorbe B. Swedish-Norgewian Ovarian Cancer Study Group. 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 May-Jun; 13(3):278-86

6. Fujiwara K, Suzuki S et al. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002 May-Jun; 12(3):250-6
7. Firat S, Murray K, Erickson B. High-dose whole abdominal and pelvic irradiation for treatment of ovarian carcinoma: long-term toxicity and outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Sep 1; 57(1):201-7
8. Rochet N, Sterzing F et al. Intensity-modulated whole abdominal radiotherapy after surgery and carboplatin/taxane chemotherapy for advanced ovarian cancer: phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Apr; 76(5):1382-9. Epub 2009 Jul 21
9. De Meerleer G, Vandecasteele K et al. Whole abdominopelvic radiotherapy using intensity-modulated arc therapy in the palliative treatment of chemotherapy-resistant ovarian cancer with bulky peritoneal disease: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Mar 1; 79(3):775-81. Epub 2010 Apr 24
10. Varia MA, Stehman FB et al; Gynecologic Oncology Group. 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 Aug 1; 21(15):2849-55

7c Chemioterapia

L'assenza di strategie di *screening* efficaci nei tumori epiteliali dell'ovaio è, ad oggi, la principale responsabile dell'elevato numero di diagnosi tardive; infatti, soltanto il 25% dei carcinomi ovarici è diagnosticato *d'emblée* in fase iniziale (stadio FIGO I-II).

Il trattamento di queste forme definite *early* è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 30%, in molti casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante. Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica, sulla base dei risultati emersi da meta-analisi e da studi prospettici, si distinguono due 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. Pazienti con malattia in stadio FIGO IC-II o IA o IB moderatamente o scarsamente differenziati, sono ritenute ad alto rischio, associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante (1).

Due ampi studi internazionali, ICON-1 e ACTION (2), hanno randomizzato, dopo chirurgia primaria, pazienti con malattia in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva alla semplice osservazione ovvero ad un trattamento chemioterapico adiuvante con regimi contenenti 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.

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/m² per 3-6 cicli. Quanto al numero di somministrazioni, da uno studio randomizzato del GOG in pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale ad alto rischio (FIGO IA G3, IB G3, IC, II o a cellule chiare), è emersa una riduzione del rischio di recidiva del 24% (HR: 0,761; 95% CI: 0,51-1,13, p=0,18) per le pazienti sottoposte a 6 cicli di trattamento con Carboplatino e Taxolo rispetto a soli 3 cicli e con tassi stimati di recidive a 5 anni rispettivamente del 20,1% e del 25,4%.

Lo studio non ha, tuttavia, mostrato alcun beneficio del trattamento prolungato (6 cicli) in termini di sopravvivenza globale (3).

Al fine di identificare il sottogruppo di pazienti capaci di beneficiare di un maggior numero di cicli, è stata effettuata un'analisi esploratoria per sottogruppi sulla popolazione in studio del GOG.

Tra tutti i fattori di rischio esaminati (età, *performance status*, stadio, *grading*, presenza di ascite, rottura del tumore o citologia positiva), la presenza di un istotipo sieroso è stato l'unico, dopo 6 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Paclitaxel, ad essere associato ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva (HR: 0,33, CI: 0,14-0,77, $p=0,04$) rispetto a tumori ad altra istologia (HR: 0,94, CI: 0,60-1,49).

Il beneficio in termini di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni nel sottogruppo di pazienti affette da neoplasia ovarica ad istotipo sieroso sottoposte a 6 cicli di chemioterapia è stato di gran lunga superiore (83%) a quello ottenuto con soli 3 cicli (60%) ($p=0,007$) (4).

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 queste pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

Al contrario, l'attuale gestione terapeutica ottimale nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio III e IV FIGO) fonda la sua solidità nella corretta integrazione tra chirurgia e terapia medica.

E' ormai riconosciuta l'importanza prognostica che la chirurgia di prima istanza ha nel trattamento di tale patologia, tanto da condizionarne significativamente la prognosi.

Pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale, con assenza di residuo tumorale macroscopico, infatti, presentano una netta riduzione del rischio di recidiva, ascrivibile alla maggiore possibilità di eradicare eventuali micro-metastasi con un trattamento chemioterapico mirato.

Al momento, lo *standard* terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di Carboplatino AUC 5 e Paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$ e.v. in 3 ore giorno 1 ogni 21 giorni) per 6 cicli.

Nel 1996 sono stati pubblicati i risultati relativi allo studio GOG 111, il primo studio randomizzato che ha dimostrato l'efficacia dell'aggiunta del Paclitaxel al Cisplatino confrontato con lo schema Cisplatino/Ciclofosfamide, precedentemente considerato *standard* (5). L'associazione Cisplatino/Paclitaxel ha dimostrato superiorità anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS 18 vs 13 mesi,

$p < 0,001$) e di OS (38 vs 24 mesi, $p < 0,001$). I risultati dello studio GOG111 sono stati successivamente confermati da uno studio in I linea dell'EORTC condotto su 680 pazienti, randomizzate a ricevere Cisplatino/Ciclofosfamide o Cisplatino/Paclitaxel (6).

Dai risultati, pubblicati nel maggio 2000, è emersa la superiorità del trattamento sperimentale ad un *follow-up* mediano di 38,5 mesi, non solo in termini di PFS (15,5 vs 11,5 mesi), ma anche di OS (35,6 vs 25,8 mesi). L'associazione Cisplatino/Paclitaxel è, tuttavia, gravata da un notevole profilo di tossicità ematologica e neurologica, quest'ultima, in particolare, legata in primo luogo al sovrapponibile profilo di *safety* di entrambi i farmaci, ma soprattutto al tempo d'infusione endovenosa del Paclitaxel in 3 ore rispetto all'infusione continua in 24 ore.

Nell'intento di ottenere uno schema di trattamento altrettanto efficace, ma più maneggevole, tre diversi studi randomizzati hanno valutato la sostituzione del Cisplatino con il Carboplatino, già dimostratosi efficace e sicuro quando impiegato in monochimioterapia.

I risultati finali dello studio di Neijt et al. (7), condotto su un totale di 208 pazienti, ha dimostrato una buona tollerabilità della combinazione Carboplatino/Paclitaxel con un differente profilo di tossicità (minore incidenza di nausea, vomito e neuropatia periferica) rispetto allo schema contenente Cisplatino e maggiore incidenza di tossicità ematologica in termini di neutropenia e piastrinopenia.

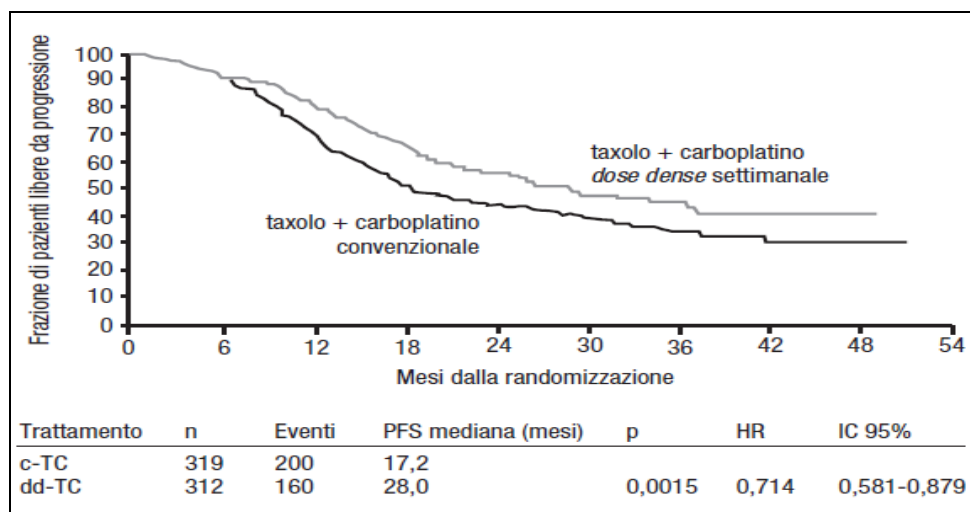
Altri due studi con lo stesso disegno sperimentale, condotti su un maggior numero di pazienti, sono stati oggetto di pubblicazione: lo studio AGO e lo studio GOG 158. In entrambi, l'associazione Carboplatino/Paclitaxel è risultata meglio tollerata rispetto allo schema contenente Cisplatino, senza apparenti differenze in termini di efficacia; si è evidenziato, altresì, un vantaggio in qualità di vita per la combinazione contenente Carboplatino.

A seguito di questi studi, dagli inizi degli anni 2000 lo schema con Carboplatino e Paclitaxel ha rappresentato lo *standard* di trattamento di prima linea nel carcinoma ovarico avanzato. Tale associazione non rappresenta, ciò nonostante, il trattamento ideale sia a causa degli inevitabili eventi avversi ad esso correlati (neurotossicità, alopecia e tossicità ematologica), sia per gli insoddisfacenti risultati raggiunti. Un'elevata percentuale di pazienti con neoplasia in stadio avanzato (70-80%) sviluppa, infatti, recidiva di malattia e necessita, pertanto, di una successiva linea di trattamento.

Negli ultimi dieci anni sono stati condotti numerosi studi clinici con l'obiettivo di migliorare i risultati raggiunti dall'attuale *gold standard* di I linea e di superare, pertanto, i numerosi limiti riscontrati. Diverse sono state le strategie adottate. Tra queste, l'introduzione della somministrazione del Paclitaxel con *schedula* settimanale, già risultata meglio tollerata e più efficace nel trattamento delle neoplasie mammarie. L'ipotesi è che la ripetizione del Paclitaxel ogni 7 giorni possa esercitare oltre all'effetto di inibizione della crescita cellulare, anche un effetto di tipo anti-angiogenico. La somministrazione settimanale del Paclitaxel, farmaco fase-specifico, ha anche il teorico vantaggio di ridurre la possibilità di ricrescita delle cellule tumorali tra un ciclo e l'altro, a causa dell'esposizione prolungata all'agente citotossico.

Lo studio del *Japanese Gynecologic Oncology Group* (JGOG) (8) è stato il primo di fase III nel quale siano state messe a confronto *schedule* convenzionali trisettimanali e regimi *dose dense* settimanali. I dati di recente pubblicazione mostrano che, pur in assenza di nette variazioni in termini di risposta, emerge una marcata differenza in sopravvivenza libera da progressione (Figura 1), con un vantaggio di circa un anno a favore del gruppo trattato con Taxolo settimanale rispetto al braccio trisettimanale.

Figura 1 Studio JGOG. L'utilizzo del Paclitaxel con *schedula* settimanale determina un marcato incremento della PFS con un vantaggio di circa un anno



Ovviamente, si rendono necessari ulteriori studi di conferma; tra di essi, va segnalato lo studio MITO 7, attualmente in corso.

Questo studio presenta alcune differenze rispetto allo studio precedente, in termini di dosi e *schedula* di trattamento. In particolare, in esso viene valutata la *schedula* di somministrazione settimanale di Carboplatino e saggiata una dose di Paclitaxel inferiore a quella impiegata nello studio giapponese. I due bracci di confronto prevedono pertanto Carboplatino AUC 6 e Paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane verso Carboplatino AUC 2 e Paclitaxel 60 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 per 18 somministrazioni consecutive settimanali.

Un'altra strategia emersa al fine migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intra-peritoneale. Questa modalità di trattamento offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici, grazie alla somministrazione in cavità peritoneale. Tuttavia, i dati finora disponibili indicano che la capacità di penetrazione di questi farmaci all'interno delle nodulazioni omentali è verosimilmente limitata a millimetri o frazioni di millimetri, pertanto, questo approccio può essere preso in considerazione solo in pazienti con un volume tumorale residuo di piccole dimensioni o con lesioni singole < 1 cm.

Sono almeno 3 gli studi clinici randomizzati, in cui si è dimostrato un vantaggio clinico nell'uso del Cisplatino intra-peritoneale rispetto alla terapia sistemica in termini di sopravvivenza globale con 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. La rilevanza scientifica dello studio GOG 172 (9) è stata attribuita ad un notevole incremento (circa 4-5 mesi) della sopravvivenza libera da progressione, ma soprattutto, ad un vantaggio di oltre un anno in sopravvivenza globale nelle pazienti che avevano ricevuto terapia per via intra-peritoneale rispetto a quelle sottoposte a terapia sistemica esclusiva (PFS 23,8 vs 18,3 mesi ed OS 65,6 vs 49,7 mesi). Queste evidenze indussero il *National Cancer Institute* (NCI), nel 2005, a raccomandare la chemioterapia intra-peritoneale nelle pazienti con carcinoma ovarico sottoposte a citoriduzione ottimale.

Tuttavia, l'elemento che depone a sfavore dello studio risiede nell'elevata incidenza di tossicità ematologica, di complicanze infettive e non, correlate alla presenza del catetere intra-peritoneale; più del 50% delle pazienti del braccio sperimentale non è riuscito, infatti, a completare

il trattamento programmato a causa di tossicità inaccettabile, con conseguente peggioramento della qualità di vita.

In molti Paesi, tra cui l'Italia e la maggior parte dei Paesi europei, la chemioterapia intra-peritoneale non è, in ogni caso, entrata nella pratica clinica a causa delle difficoltà gestionali. Alcuni studi sono stati intrapresi per valutare *schedule* di chemioterapia intra-peritoneale con migliore profilo di *safety*, in particolare l'impiego del Carboplatino in alternativa al Cisplatino.

Un ulteriore tentativo di miglioramento del trattamento di I linea è stato ricercato nell'aggiunta di un terzo farmaco allo *standard* Carboplatino/Taxolo. Nello studio GOG 182-ICON 5 (10) sono state valutate tre triplette e due doppiette sequenziali e, quindi, due modalità diverse di aggiunta del terzo farmaco (Figure 2 e 3).

Figura 2 Disegno dello studio GOG 182: confronto diretto tra due triplette, due doppiette sequenziali e lo *standard* Carboplatino-Paclitaxel

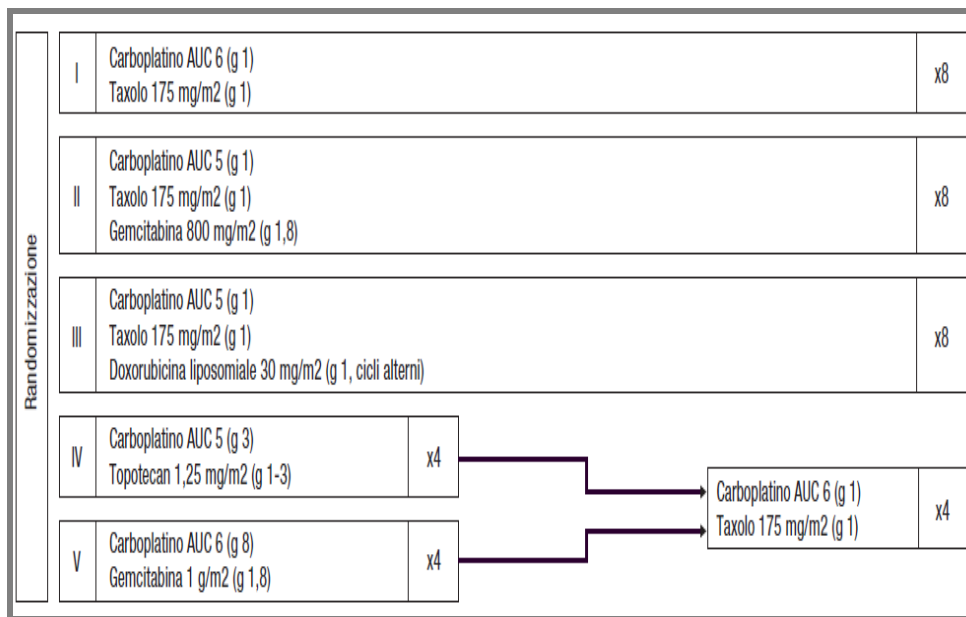
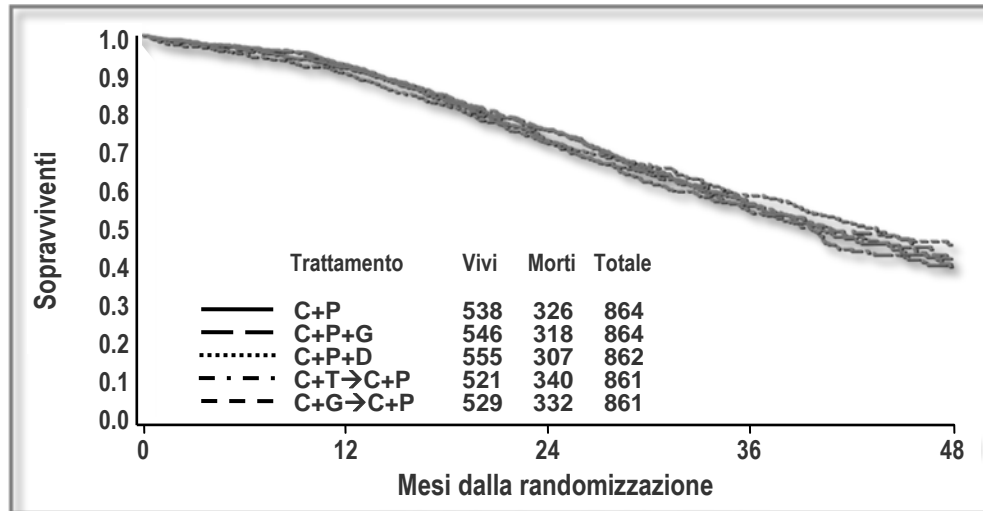


Figura 3 Risultati dello studio GOG 182-ICON5

C+P = Carboplatino + Paclitaxel per 8 cicli;

C+P+G = Carboplatino + Paclitaxel + Gemcitabina per 8 cicli;

C+P+D = Carboplatino + Paclitaxel + Doxorubicina Liposomiale pegylata per 8 cicli;

C+T→C+P = Carboplatino + Topotecan per 4cicli→Carboplatino + Paclitaxel per 4 cicli;

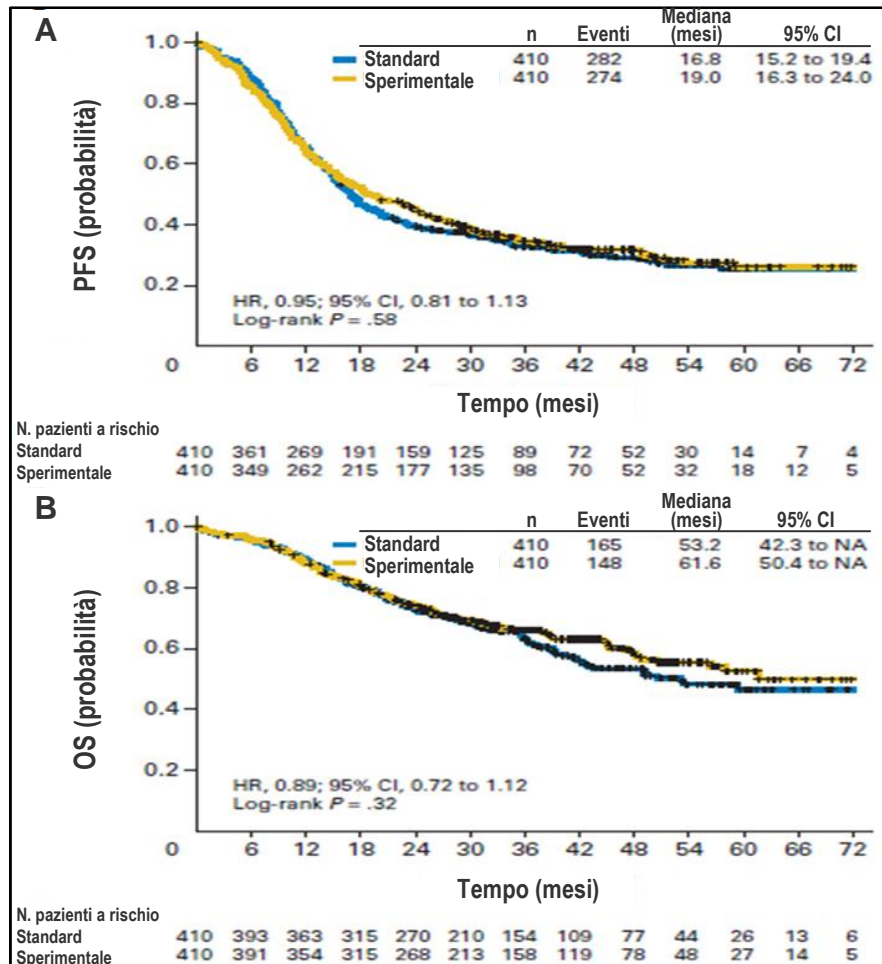
C+G→C+P = Carboplatino + Gemcitabina per 4 cicli→Carboplatino + Paclitaxel per 4 cicli.

Nonostante il grande successo organizzativo con oltre 4.000 pazienti arruolate, non è stato riscontrato alcun vantaggio significativo a favore dei regimi a tre farmaci, né delle doppiette sequenziali. Questo studio ha pertanto smentito in maniera definitiva gli ipotizzati benefici dell'aggiunta di un terzo farmaco alla combinazione tradizionale. Altri studi hanno testato schemi di chemioterapia alternativi al Taxolo. Il gruppo scozzese SCOTROC ha valutato la sostituzione del Docetaxel al Paclitaxel, senza osservare benefici in termini di PFS ed OS.

In Italia è stato condotto lo studio di fase III MITO 2, finalizzato alla valutazione dell'efficacia della combinazione Doxorubicina liposomiale pegylata (PLD)/Carboplatino rispetto al *gold standard* nel trattamento di prima linea. Il protocollo, condotto dal gennaio 2003 al novembre 2007 su un totale di 820 pazienti, ha previsto l'impiego di dosi classiche per il braccio di controllo (Carboplatino AUC 5 e Paclitaxel 175 mg/m²) confrontate con la combinazione Carboplatino (alla stessa dose)/PLD alla dose di 30 mg/m², con *schedula* trisettimanale per 6 cicli complessivi.

End-point primario dello studio è stato il PFS; tra gli obiettivi secondari: OS, tossicità e qualità di vita. I risultati finali, recentemente pubblicati (11) (Figura 4) non hanno evidenziato alcuna differenza tra i due bracci di trattamento in termini di PFS (*end-point* primario) oltre che di OS, ORR e qualità di vita.

Figura 4 Studio MITO2: confronto tra combinazione di PLD/Carboplatino/ e gold standard in I linea



Al contrario, è stata registrata una notevole diversità nel profilo di tossicità tra i due trattamenti, con minore alopecia e neurotossicità nel braccio sperimentale con Doxorubicina liposomiale pegylata;

la tossicità ematologica è stata, tuttavia, maggiore nel braccio sperimentale sebbene mai di grado severo.

Nel complesso, alla luce di questi risultati e considerando che sia PFS sia OS sono risultati sostanzialmente sovrapponibili, con un *trend* in favore della combinazione di Carboplatino/Doxorubicina liposomiale (PFS: 16,8 vs 19 mesi; OS: 53,2 vs 61,6 mesi) è possibile affermare che questa associazione può rappresentare una valida alternativa al trattamento *standard* contenente Taxolo, nelle pazienti che non possono ricevere questo farmaco (ad esempio, in caso di ipersensibilità).

Per quanto attiene alla strategia della chemioterapia di mantenimento, esperienze per lo più negative sono state riportate in letteratura. Tale opzione terapeutica è al momento sconsigliata in quanto, ad oggi, nessuno degli studi condotti ha evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento con Topotecan, Epirubicina, terapia ad alte dosi o chemioterapia intraperitoneale dopo trattamento di prima linea (12).

Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e le informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico hanno stimolato lo sviluppo di numerosi studi clinici sia in prima sia in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare, ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathway* correlati al VEGF.

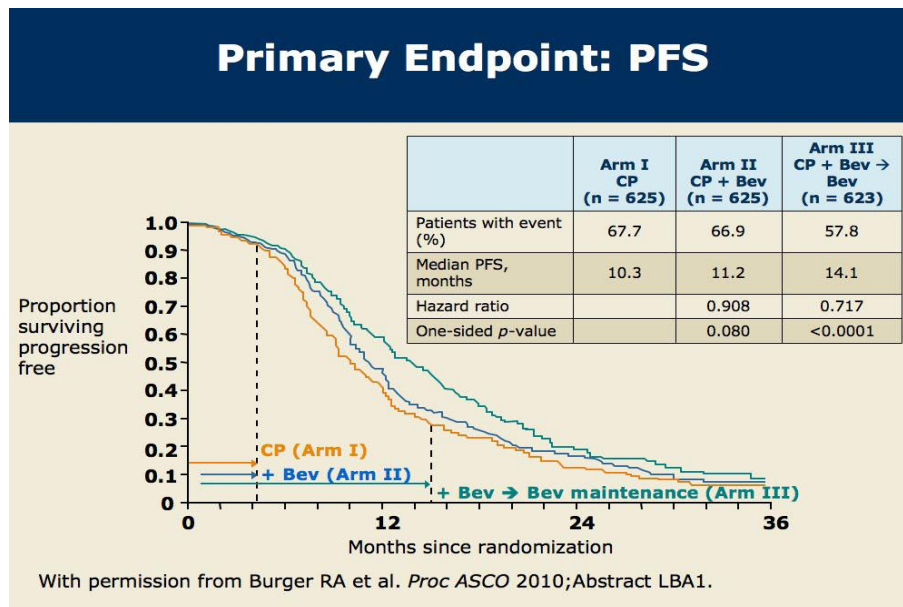
L'angiogenesi nei tumori ovarici ha assunto, infatti, negli ultimi anni una notevole rilevanza terapeutica. Elevati livelli di VEGF sono stati ritrovati oltre che sul tumore stesso, anche nel siero e nel liquido ascitico delle pazienti affette; inoltre, la sua iper-espressione sembrerebbe associata a scarsa sopravvivenza sia negli stadi avanzati sia in fase iniziale.

Il Bevacizumab, anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che lega con elevata affinità il VEGFA, rappresenta la molecola maggiormente studiata di questa classe di farmaci. Alcuni studi di fase II hanno dimostrato che Bevacizumab ha elevata attività nel trattamento del carcinoma ovarico in II linea, con tassi di risposta intorno al 20%.

Lo studio GOG 218 (13) (Figura 5), intrapreso nell'ottobre 2005, ha confrontato in fase III, in doppio cieco con placebo, il trattamento *standard* di I linea con Carboplatino/Paclitaxel con due *schedule* sperimentali, una con Bevacizumab alla dose di 15mg/kg ogni 3 settimane durante i 6 cicli di chemioterapia e per ulteriori 16 somministrazioni (12 mesi di mantenimento) ed una seconda con

il Bevacizumab solo in associazione alla chemioterapia e successivo mantenimento con placebo. I risultati presentati nel corso dell'ASCO 2011 hanno mostrato nel braccio con Bevacizumab anche in mantenimento un vantaggio in termini di PFS (*end-point* primario dello studio) di circa 3,8 mesi (10,3 vs 14,1 mesi), beneficio mantenuto in tutti i sottogruppi di pazienti.

Figura 5 Studio GOG 218: analisi risultati di PFS dopo Bevacizumab in combinazione con chemioterapia ed in mantenimento



ARM I: Carboplatino/Paclitaxel + Placebo → Placebo;

ARM II: Carboplatino/Paclitaxel + Bevacizumab → Placebo;

ARM III: Carboplatino/Paclitaxel + Bevacizumab → Bevacizumab.

Un ulteriore studio, ICON7 (Figure 6a e 6b), è stato condotto contemporaneamente in Europa; in questo studio clinico, il Bevacizumab in associazione al trattamento con Carboplatino/Paclitaxel seguito da mantenimento in monoterapia con il biologico è stato confrontato con la sola chemioterapia. Anche nell'ICON 7 è stato dimostrato un incremento statisticamente significativo della PFS (16,0 vs 18,3 mesi $p=0,0041$); il massimo beneficio in entrambi gli studi è stato registrato

a 12 mesi, laddove nello studio ICON7 vi era un vantaggio in termini di PFS del 15%.

Nei 2 studi sono state impiegate dosi diverse di Bevacizumab (15 mg/kg vs 7,5 mg/kg) per periodi diversi di trattamento (15 mesi vs 12 mesi). Un'analisi *post hoc* dello studio ICON 7, condotta sullo stesso sottogruppo dello studio GOG 218 (stadi III e IV) ha mostrato in queste pazienti a cattiva prognosi anche un vantaggio in OS (28,8 vs 36,6 mesi). Tali risultati hanno condotto l'EMA al termine dello scorso anno ad autorizzare l'impiego del Bevacizumab nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico delle pazienti con tumore in stadio FIGO IIIB e IV in combinazione con Carboplatino/Paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo Bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi.

Figura 6a Studio ICON7: confronto tra Bevacizumab in combinazione con chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia

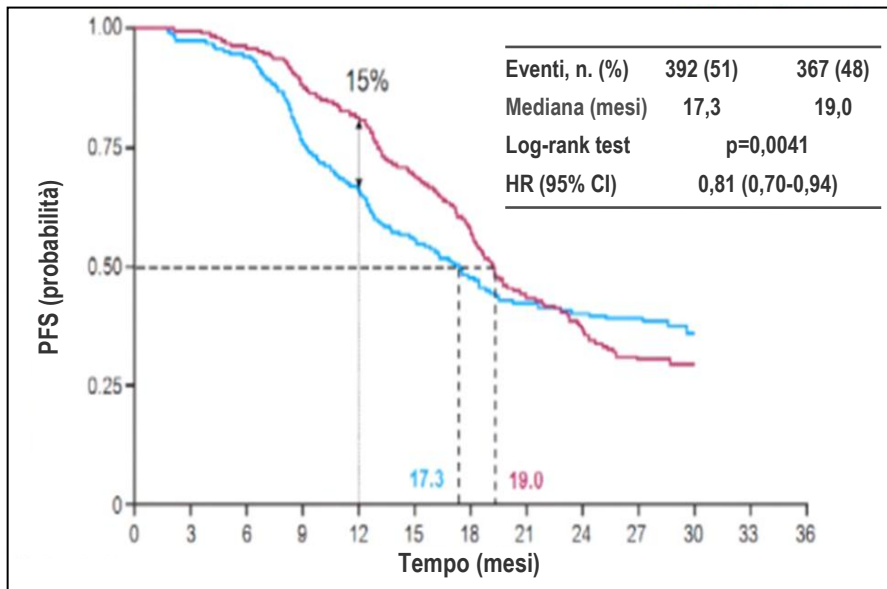
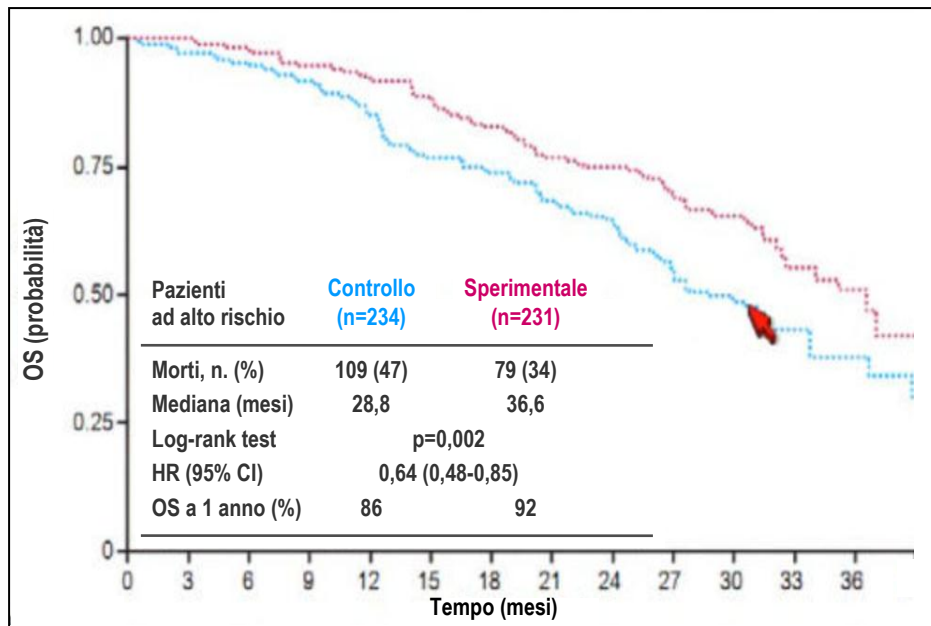


Figura 6b Studio ICON7: analisi dei dati di OS nelle pazienti ad alto rischio con tumore in stadio III e IV



Braccio di controllo: Carboplatino/Paclitaxel;

Braccio sperimentale: Carboplatino/Paclitaxel + Bevacizumab → Bevacizumab

Un'analisi *post hoc* dello studio ICON 7, condotta sullo stesso sottogruppo dello studio GOG 218 (stadi III e IV), ha mostrato in queste pazienti a cattiva prognosi anche un vantaggio in OS (28,8 vs 36,6 mesi).

Sulla base di questi dati vengono utilizzati due diversi approcci per l'utilizzo del Bevacizumab come prima linea nel carcinoma dell'ovaio. Mentre l'EMA (*European Medicines Agency*) ha autorizzato la nuova indicazione per il suo impiego del Bevacizumab in I linea nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO III B, C e IV, il *National Cancer Institute* del *National Institute of Health* americano lo sconsiglia, considerato che i guadagni in termini di sopravvivenza libera della malattia non compensano gli effetti avversi. Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare. Tra questi sono stati testati o sono in corso di studio il Vargatef (BIBF 1120), il Pazopanib, l'Erlotinib e gli inibitori dell'enzima PARP.

I risultati di tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti via via sempre più *tailored*.

BIBLIOGRAFIA

1. Winter-Roach BA, Kitchener HC et al. The Cochrane Collaboration. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8; (3):CD004706
2. Trimbos JB, Parmar M 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 Jan 15; 95(2):105-12
3. Bell J, Brady MF 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 Sep; 102(3):432-9
4. Chan JK, Tian C. 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 Fleming GF. *Gynecol Oncol* 2010 Mar; 116(3):301-6
5. Mc Guire WP, Hoskins WJ 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; 334:1-6
6. Piccart MJ, Bertelsen K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Nat Cancer Inst* 2000 May 3; 92(9):699-708
7. Neijit JP, Engelholm SA et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3084-92
8. Katsumata N, Yasuda M et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1331-38
9. Armstrong DK, Bundy B et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N.Engl J Med*. 2006; 354:34-43
10. Copeland LJ, Bookman M et al. Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. *Gynecol Oncol* 2003 Aug; 90(2 Pt 2):S1-7

11. Pignata S, Scambia G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011 Sep 20; 29(27):3628-35
12. Mei L, Chen H et al. Maintenance chemotherapy for ovarian cancer Cochrane Database. *Syst Rev* 2010 Sep 8; (9):CD007414
13. Burger RA, Brady MF et al. Independent radiologic review of GOG 218 a phase III trial of bevacizumab (bev) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 5023) ASCO 2011

8.0 TERAPIA DELLA RECIDIVA

8.1 Chemioterapia

8.2 Chirurgia

8.3 Radioterapia

8.4 Chemioipertemia intra-peritoneale (HIPEC)

8.1 Chemioterapia

Non esistono dati definitivi sulla necessità di un trattamento in pazienti asintomatiche con elevazione del livello sierico di CA125 senza manifestazioni cliniche o strumentali di recidiva. Infatti, non vi è dimostrazione in letteratura che un trattamento così precoce sia utile per prolungare la sopravvivenza.

È stato condotto uno studio clinico di fase III coordinato dall'EORTC (MRC OV05/EORTC 55955) (1) per valutare il beneficio di un trattamento chemioterapico somministrato al momento del rialzo del valore di CA125 (almeno il doppio del limite superiore) oppure al momento della comparsa clinica o strumentale della recidiva, allo scopo di stabilire se l'anticipazione nella diagnosi di recidiva consentita dal dosaggio del CA125 potesse tradursi in un miglioramento della prognosi delle pazienti. Lo studio comprende 529 pazienti in remissione clinica e biochimica completa al termine del trattamento chemioterapico di prima istanza; il tempo trascorso dalla prima istanza chemioterapica fino al rialzo del valore di CA125 a quello consentito per l'arruolamento, in ciascuno dei due gruppi di randomizzazione, è < 6 mesi nel 20% dei casi, compreso tra 6 e 12 mesi in un terzo dei casi e > 12 mesi nel 45% dei casi. Non è stato possibile evidenziare alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale del trattamento chemioterapico immediato rispetto all'osservazione (HR=0,98, 95% CI 0,8-1,2; p=0,85).

Il risultato non cambia anche se le pazienti vengono stratificate per intervallo libero dalla prima istanza chemioterapica, mentre esiste un certo vantaggio di sopravvivenza a favore del trattamento ritardato, se la prima istanza chemioterapica non aveva utilizzato Taxani (HR=0,75, CI 0,55-1,03) e per le pazienti in stadio IV (HR=0,59, CI 0,33-1,06). Il trattamento della recidiva biochimica di malattia

dovrebbe pertanto rappresentare un'opzione terapeutica da discutere con la singola paziente.

L'intervallo libero da malattia dopo il trattamento chemioterapico di prima linea in pazienti con malattia misurabile o valutabile è il più importante fattore predittivo di risposta ad una seconda linea.

Possono essere individuati i seguenti gruppi prognostici:

1. pazienti con malattia stabile od in progressione dopo chemioterapia d'induzione comprendente platino (pazienti platino-refrattarie);
2. pazienti con risposta parziale e tumore residuo dopo chemioterapia d'induzione (pazienti platino-resistenti);
3. pazienti con risposta completa, ma con ripresa di malattia dopo un intervallo libero < 6 mesi (pazienti platino-resistenti) o compreso tra 6-12 mesi (pazienti con sensibilità intermedia al platino);
4. pazienti con risposta completa, ma con ripresa di malattia dopo un intervallo libero > 6 mesi (pazienti platino-sensibili).

I risultati della terapia di salvataggio sono pressoché assenti nel primo gruppo, modesti nel secondo e nel terzo gruppo e favorevoli nel quarto. Secondo l'evidenza clinica, i tassi di risposta alla chemioterapia di seconda istanza variano dal 20% al 40%, ma si riducono a 12-15% nei casi platino-resistenti o refrattari e sono di breve durata.

Come evidenziato dai risultati dello studio sopra citato, il concetto di sensibilità al platino deve essere rivisto alla luce del momento in cui viene iniziata la terapia della recidiva: una paziente trattata sulla base del semplice rialzo del valore di CA125 può essere considerata platino-resistente, ma sensibile al platino se la terapia viene rimandata quando la recidiva diviene clinicamente o radiologicamente evidente, evento che avveniva mediamente 4,8 mesi più tardi rispetto alle pazienti trattate immediatamente.

In generale, pazienti in progressione durante il trattamento di prima linea o che recidivano entro 6 mesi dal termine (rispettivamente platino-refrattarie e platino-resistenti) possono essere considerate candidate a terapie con altri farmaci, prevedendo una risposta non superiore al 20% dei casi: Topotecan, Doxorubicina liposomiale pegylata, Etoposide, Trabectedina, Gemcitabina, Ifosfamida, Vinorelbina. Anche l'ormonoterapia con Tamoxifene costituisce una discreta palliazione, consentendo risposte oggettive e stabilizzazione della malattia nel 15% dei casi anche in pazienti platino-resistenti (2). Questa dovrebbe essere considerata nelle pazienti inabili a ricevere ulteriori trattamenti chemioterapici.

Pazienti che sviluppano una ripresa di malattia con un intervallo libero > 6 mesi vengono definite platino-sensibili; la categoria della sensibilità intermedia al platino (intervallo alla recidiva 6-12 mesi) risulta affine a quella delle pazienti platino-resistenti per scelta dei farmaci efficaci e prognosi.

Invece, le recidive platino-sensibili presentano un'elevata probabilità (fino al 70%, se la recidiva avviene oltre i 24 mesi) di rispondere ad una seconda linea contenente platino. La scelta del trattamento deve considerare la probabilità di risposta clinica, l'eventuale tossicità persistente della precedente istanza chemioterapica e la qualità di vita. Per il trattamento della prima recidiva di malattia in pazienti platino-sensibili, la combinazione Carboplatino e Paclitaxel rappresenta lo *standard* terapeutico corrente. I risultati derivanti da 2 studi clinici controllati (ICON4 e AGO-OVAR 2.2) (3) hanno infatti dimostrato, in 802 recidive platino-sensibili, la superiorità della combinazione platino-Taxolo rispetto a regimi chemioterapici convenzionali a base di platino (sopravvivenza a 2 anni: 57% vs 50%) in termini di tempo alla progressione (HR=0,76, p=0,0004) e di sopravvivenza globale (HR=0,82, p=0,02), corrispondenti ad un aumento della sopravvivenza mediana di 5 mesi. Nello stesso studio, le associazioni contenenti platino si sono dimostrate superiori al Paclitaxel in monochemioterapia (97 pazienti), suggerendo che la presenza del platino negli schemi utilizzati costituisce un elemento importante per il trattamento delle recidive platino-sensibili.

Tuttavia, è necessario considerare il rischio di una significativa neurotossicità, quando viene utilizzata una seconda linea con Carboplatino e Taxolo, a causa della tossicità neurologica cumulativa associata ai due farmaci.

Se persiste una neurotossicità residua dopo il trattamento chemioterapico di prima istanza, sono disponibili ulteriori combinazioni farmacologiche non gravate da questo limitante effetto collaterale.

Uno studio multicentrico randomizzato (CALYPSO) (4) ha confrontato l'efficacia ed il profilo di tossicità delle combinazioni Carboplatino-Doxorubicina liposomiale pegylata e Carboplatino-Taxolo in 976 pazienti con recidiva oltre 6 mesi dalla prima istanza.

Lo studio ha mostrato una significativa superiorità del braccio sperimentale in termini di tempo alla progressione (11,3 vs 9,4 mesi; HR=0,82, p=0,005). Anche nel più sfavorevole sottogruppo di 344 pazienti con sensibilità intermedia al platino (recidive tra 6 e 12 mesi) è stato evidenziato un vantaggio di sopravvivenza a favore del gruppo trattato

con Carboplatino e Doxorubicina liposomiale pegylata (HR=0,73, p=0,004). Differenze clinicamente rilevanti sono state evidenziate anche riguardo alla rispettiva incidenza di neuropatia (5% vs 27%). Grazie all'evidenza di una minore incidenza di effetti collaterali, tale combinazione è il nuovo standard terapeutico, soprattutto nei paesi europei, in questo sottogruppo di pazienti.

Uno studio del *Gynecologic Cancer Intergroup (trial AGO/OVAR 2.5)* (5) ha dimostrato un significativo incremento del tempo alla progressione, senza un peggioramento della qualità di vita, in 356 pazienti platino-sensibili (recidive > 6 mesi) sottoposte a chemioterapia con Carboplatino e Gemcitabina rispetto alla monochemioterapia con Carboplatino (8,6 vs 5,8 mesi, p=0,0038). La combinazione ha consentito di ottenere un tasso globale di risposta superiore (47,2% vs 30,9%). Questo ed altri studi confermerebbero la necessità di associare, quando possibile, il Carboplatino almeno ad un altro farmaco per ottenere un risultato di sopravvivenza migliore rispetto alla somministrazione in monochemioterapia.

In generale, la chemioterapia di salvataggio in pazienti platino-resistenti consente di ottenere risposte limitate e fugaci, senza alcun impatto sulla sopravvivenza globale. I chemioterapici comunemente utilizzati, tra cui Topotecan, Doxorubicina liposomiale pegylata, Gemcitabina, Taxotere, Etoposide orale, Ifosfamida, Trabectedina consentono di ottenere un tasso di risposta intorno al 20%.

La Trabectedina, recentemente isolata da un'ascidia marina ed attualmente prodotta sinteticamente, presenta un singolare meccanismo di azione, in quanto si lega al DNA interferendo con la trascrizione genetica, la riparazione del DNA e la divisione cellulare.

Lo studio OVA-301 (6), comparando in pazienti con recidiva < 6 mesi (n=232) e > 6 mesi (n=431) la Doxorubicina liposomiale pegylata da sola o in associazione con Trabectedina, ha rilevato un vantaggio di sopravvivenza per quest'ultimo gruppo (HR=0,79, p=0,19) ed un migliore tasso di risposta globale (rispettivamente 18,8% vs 27,6%, p=0,008). Tuttavia, le pazienti con recidiva platino-resistente non ricevono alcun beneficio di sopravvivenza se trattate con uno od entrambi i farmaci (HR=0,95, p=0,75), al contrario delle pazienti con recidiva oltre i 6 mesi (HR=0,73, p=0,17).

Grazie al valido profilo di tossicità ed al discreto tasso di risposta, la Doxorubicina liposomiale pegylata viene sempre più utilizzata nella terapia della recidiva del carcinoma ovarico, indipendentemente dalla sensibilità al platino.

La comparazione tra gli schemi più efficaci dello studio CALYPSO (Carboplatino + Doxorubicina liposomiale) e dello studio OVA-301 (Trabectedina + Doxorubicina liposomiale pegylata) è stata affidata allo studio di fase III INOVATYON, iniziato nel 2010 e coordinato dal gruppo italiano MaNGO (7).

Con un arruolamento previsto di 588 pazienti entro il 2016, lo studio intende specificamente valutare il migliore schema terapeutico utilizzabile nelle recidive tra 6 e 12 mesi.

L'intervallo libero da malattia sembra predire l'attività di ogni farmaco utilizzato per la terapia della recidiva, non solo dei derivati del platino. Gli schemi privi di platino sono i più utilizzati per la terapia delle recidive < 6 mesi e talora anche per quelle tra 6 e 12 mesi, in quanto possono incrementare le possibilità di risposta a successivi trattamenti contenenti platino.

Lo studio MITO-8/ENGOT OV-1, in corso dal 2009, è finalizzato proprio ad esplorare quest'ultima ipotesi (8).

Infine, l'obiettivo principale del trattamento chemioterapico della recidiva platino-resistente consiste nella palliazione dei sintomi, quindi, la scelta dello schema terapeutico deve considerare gli effetti collaterali del farmaco prescelto e la qualità di vita della paziente.

Altri farmaci chemioterapici e a bersaglio molecolare

Il Topotecan viene utilizzato ampiamente nel trattamento del carcinoma ovarico recidivato. Il tasso di risposta è compreso tra 6-18%, accompagnato però da una rilevante tossicità midollare (neutropenia). Rispetto al Topotecan in monochemioterapia, le associazioni dello stesso con Etoposide orale o Gemcitabina non offrono alcun vantaggio in termini di risposta clinica (28% vs 36% vs 32%, rispettivamente) e sopravvivenza mediana, di 17, 18 e 15 mesi, rispettivamente nei tre gruppi di trattamento (9).

Uno studio di fase III (10) confrontante il Topotecan e la Doxorubicina liposomiale pegylata nelle recidive platino-resistenti e refrattarie non ha dimostrato significative differenze in termini di risposte oggettive (6,4% vs 12,3%) e sopravvivenza libera da progressione (13,6 vs 9,1 settimane), ma le pazienti trattate con Topotecan hanno mostrato una neutropenia di grado 3-4 nell'80% dei casi (10% nel gruppo trattato con Doxorubicina liposomiale pegylata).

La somministrazione del farmaco in regime settimanale, anziché a cicli trisettimanali di 5 giorni consecutivi, sembra comportare una minore mielotossicità (30% dei casi) (11,12).

Tra i nuovi farmaci già sperimentati nel trattamento del carcinoma ovarico vengono annoverati, tra i più promettenti, gli inibitori di VEGF (Bevacizumab) e dei suoi recettori (Ramucirumab), di mTOR (Temsirrolimus) e di PARP (Olaparib) (vedi cap. 9.0 - Ovaio).

Tra i farmaci anti-angiogenici, l'anticorpo monoclonale Bevacizumab impedisce la secrezione di VEGF da parte delle cellule tumorali. Approvato per il trattamento del carcinoma coloretale, in alcuni Paesi, del carcinoma mammario, ha mostrato attività contro neoplasie ovariche in studi di fase II, con tassi di risposta clinica del 18-24%. Tra le tossicità dimostrate si annoverano ipertensione e perforazione intestinale (fino al 5% dei casi) (13,14).

L'efficacia del Bevacizumab è stata confermata in 2 studi randomizzati su tumori ovarici di nuova diagnosi ed in uno studio sulle recidive. Nello studio del GOG 218, la somministrazione del Bevacizumab durante la chemioterapia di prima istanza e come mantenimento, fino a 15 mesi dopo il trattamento primario, garantiva una sopravvivenza libera da progressione mediana di 14,1 mesi contro 10,3 mesi del gruppo trattato con sola chemioterapia convenzionale ($p < 0,0001$) (15).

Nello studio ICON7, comprendente 1.528 pazienti allo stadio I-IIA ad alto rischio e IIB-IV (16), il Bevacizumab viene somministrato, in uno dei due gruppi di randomizzazione, come terapia di mantenimento per 12 mesi, dopo chemioterapia primaria convenzionale. Nel braccio sperimentale (con Bevacizumab), la sopravvivenza mediana libera da malattia è di 19,8 mesi e di 17,4 mesi nel braccio di controllo ($p = 0,039$), ma sale a 36,6 mesi nelle pazienti con tumore residuo subottimale (28,8 mesi nel gruppo di controllo, $p = 0,002$). L'analisi dei dati di sopravvivenza è prevista per il 2013.

Lo studio OCEANS comprende 484 recidive platino-sensibili trattate con Carboplatino e Gemcitabina con o senza Bevacizumab concomitante. La mediana di sopravvivenza libera da progressione varia da 8,6 mesi nel braccio senza Bevacizumab a 12,3 mesi nel braccio con Bevacizumab: HR=0,45, $p < 0,0001$) (17).

L'efficacia dell'inibizione dell'enzima mTOR (implicato nelle vie di segnalazione cellulare) da parte di agenti quali il Temsirrolimus è in corso di valutazione in alcuni studi clinici. Lo studio di fase II GOG 170I in recidive e persistenze di neoplasie ovariche e peritoneali ha dimostrato una modesta efficacia, con il 24% di pazienti libere da progressione a 6 mesi dal trattamento (18).

Gli inibitori dell'enzima PARP (*PolyAdenosine diphosphate-Ribose Polymerase*) inducono un accumulo di rotture nel DNA. Essi sembrano particolarmente attivi nei tumori appartenenti a pazienti con mutazione dei geni *BRCA1* e *BRCA2* o comunque con una loro alterazione funzionale, che sembra essere presente nel 50% dei tumori a insorgenza sporadica e nelle cellule con il gene *PTEN* mutato: tali mutazioni rendono difettosi i meccanismi di riparazione del DNA ed aumentano la suscettibilità delle cellule mutate ai PARP-inibitori rispetto alle cellule normali (concetto di "letalità sintetica").

L'utilizzo, in studi di fase II, dell'Olaparib ha dimostrato un beneficio nel 46% dei casi con *BRCA* mutati (19)

Uno studio randomizzato di fase II riguardante l'efficacia dell'Olaparib verso placebo come terapia di mantenimento in 265 recidive platino-sensibili ha rivelato un vantaggio terapeutico a favore dell'Olaparib (PFS mediano 8,4 vs 4,8 mesi; $p < 0,00001$) (20).

8.2 Chirurgia

Nelle pazienti con progressione tardiva e con buon *performance status* può trovare indicazione un tentativo di citoriduzione secondaria al momento della diagnosi di recidiva. Condizioni favorevoli per una chirurgia con intenti curativi sono: neoplasia sensibile al platino con intervallo libero da malattia > 12 mesi, chirurgia citoriduttiva ottimale di prima istanza, malattia localizzata, assenza di ascite, buone condizioni generali e la possibilità di somministrare un trattamento chemioterapico post-operatorio. Le pazienti nelle quali si ottiene, con una chirurgia citoriduttiva secondaria, un tumore residuo assente presentano un significativo incremento di sopravvivenza rispetto a quelle che non hanno avuto una resezione completa.

L'analisi esplorativa dello studio multicentrico retrospettivo DESKTOP I (*Descriptive Evaluation of preoperative Selection KriTeria for OPerability in recurrent ovarian cancer*) (21), coordinato dal gruppo AGO in 250 pazienti con recidiva addominale di carcinoma ovarico, ha rivelato l'importanza di due fattori prognostici per predire il successo della chirurgia di salvataggio: nelle pazienti con asportazione completa della recidiva, la sopravvivenza è determinata dal tumore residuo alla prima chirurgia (assente o presente) e dall'intervallo libero di malattia (< 6 mesi, 6-12 mesi, > 12 mesi). Gli stessi fattori, nonché la presenza di ascite e lo stadio iniziale

(FIGO I e II vs III e IV) sono predittivi della presenza di carcinosi peritoneale alla chirurgia della recidiva. La sopravvivenza mediana delle pazienti prive di carcinosi al momento della chirurgia della recidiva è di 45 mesi rispetto a 20 mesi delle pazienti con carcinosi. La deperitoneizzazione con rimozione completa della carcinosi sembra essere efficace per aumentare le probabilità di sopravvivenza allo stesso livello delle pazienti con recidiva localizzata. In effetti, le pazienti con asportazione completa delle sedi di recidiva presentano una sopravvivenza mediana migliore (45,2 mesi) rispetto a quelle con tumore residuo (19,7 mesi, $p < 0,00001$). Tali reperti sono confermati da una meta-analisi di 40 studi clinici retrospettivi, dalla quale emerge la completa citoriduzione ottenuta dalla chirurgia di salvataggio come unico fattore prognostico per la sopravvivenza (22).

Nello studio DESKTOP I, tre variabili indipendenti risultano importanti per la sopravvivenza: tumore residuo assente ($p < 0,001$), ascite ($p = 0,004$) ed utilizzo di chemioterapia post-operatoria contenente platino ($p = 0,015$).

Lo studio DESKTOP II (23) ha confermato prospetticamente su 129 pazienti operate per recidiva, la validità di uno score predittivo di resezione completa della recidiva.

E' attualmente in corso uno studio multicentrico randomizzato (DESKTOP III) sull'efficacia del trattamento chirurgico associato a chemioterapia di seconda linea nel carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile, rispetto all'utilizzo della sola chemioterapia.

Si tratta di una chirurgia tecnicamente complessa, gravata da una morbosità superiore alla citoriduzione primaria (22). Essendo in corso studi randomizzati, non rappresenta un trattamento *standard* anche se nel sottogruppo di pazienti favorevoli è presumibile possa aumentare la sopravvivenza. Per questi motivi, è assolutamente necessario che questa chirurgia venga eseguita solo in Centri di Riferimento con *équipe* dedicate.

La chirurgia può essere utilizzata con finalità prettamente palliative quando il tumore non è asportabile, soprattutto in pazienti con occlusione intestinale che possono beneficiare di una resezione intestinale, *by-pass* od enterostomia, migliorandone la qualità della vita. Nelle pazienti occluse non suscettibili di chirurgia palliativa e con aspettativa di vita < 3 mesi può essere utile il posizionamento di una gastrostomia percutanea endoscopica, a scopo decompressivo, al posto del sondino nasogastrico.

8.3 Radioterapia

Il ruolo della radioterapia è limitato. L'irradiazione totale dell'addome a scopo adiuvante nelle neoplasie in stadio precoce ad alto rischio o quale trattamento di consolidamento nei tumori avanzati in risposta completa patologica dopo chemioterapia è stata progressivamente abbandonata, sebbene in alcuni studi fossero state confermate percentuali di cura, in pazienti con minima malattia residua, fino al 50% (24).

Esistono dati significativi sulle possibilità curative del trattamento radioterapico in casi di recidiva limitata alla pelvi, al retroperitoneo (compresi linfonodi inguinali, mediastinici e sovraclaveari) e metastasi encefaliche.

8.4 Chemioipertemia intra-peritoneale (HIPEC)

L'HIPEC (*Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy*), con infusione intra-peritoneale di chemioterapico ad alta temperatura (43°C), viene utilizzata nel trattamento del carcinoma ovarico recidivante dopo citoreduzione chirurgica secondaria con assenza di malattia residua.

Il vantaggio della via intraperitoneale è rappresentato dalla possibilità di ottenere una più alta concentrazione dei farmaci a livello della malattia microscopica residua, limitando gli effetti di tossicità che si riscontrano nelle somministrazioni endovenose ad alte dosi.

Infatti, il trattamento in condizioni ipertermiche offre ulteriori benefici per l'interazione sinergica.

L'ipertermia agisce non solo aumentando la permeabilità delle membrane cellulari delle cellule tumorali, e di conseguenza la concentrazione intracellulare dei farmaci, ma anche esercitando un effetto citotossico diretto. Quest'ultimo è dovuto sia al danneggiamento delle membrane basali delle cellule tumorali con frammentazione del DNA e induzione di apoptosi, attraverso l'aumento della concentrazione intracellulare di calcio, sia alla destabilizzazione della timidina chinasi 1, implicata nella sintesi del DNA delle cellule tumorali.

In conclusione, gli effetti biofisici della HIPEC sono: denaturazione delle proteine di membrana, aumento della permeabilità vascolare ed alterazione dei complessi multimolecolari per la sintesi e il riparo del DNA. Inoltre, la vascolarizzazione nei tumori solidi è caotica, con aree a basso pH, ipossia e bassi livelli di glucosio. Tutte queste

caratteristiche del microambiente contribuiscono a rendere i tumori solidi più suscettibili all'ipertermia. E' stato inoltre dimostrato che ad alte temperature il Cisplatino penetra nei tessuti più profondamente. A 40°-43°C si ha un aumento delle concentrazioni intracellulari dei farmaci con conseguente aumento di efficacia terapeutica ed un'alterazione dei processi di riparazione del DNA, importante specialmente per quanto riguarda gli agenti alchilanti. La formazione di addotti platino-DNA dopo esposizione al Cisplatino aumenta, mentre la rimozione è ridotta in condizioni ipertermiche, con conseguente effetto letale sulle cellule.

Il punto critico di questo trattamento consiste nell'ottenere una citoriduzione con noduli di dimensioni di pochi millimetri (25).

L'approccio HIPEC nel cancro dell'ovaio è ancora sperimentale e dovrebbe essere limitato a studi clinici controllati. Una revisione della letteratura pubblicata nel 2009 (26) dimostra, per le pazienti trattate per recidiva con questa metodica, una sopravvivenza mediana globale compresa tra 31 e 54 mesi, in stretta correlazione con l'entità della citoriduzione ottenuta prima della somministrazione HIPEC. Il risultato è interessante, soprattutto se comparato alla sopravvivenza mediana di 29 mesi delle pazienti con recidiva platino-sensibile (3) ed a 10 mesi delle pazienti platino-resistenti trattate con chemioterapia convenzionale (9).

BIBLIOGRAFIA

1. Rustin GJ, van der Burg ME et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9747):1155-63
2. Markman M, Iseminger KA et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer. a Gynecologic Oncology Group ancillary report. *Gynecol Oncol* 1996; 62(1):4-6
3. The ICON and AGO Collaborators. 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; 361:2099-106
4. Pujade-Lauraine E, Wagner U 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; 28:3323-29

5. Pfisterer J, Plante M et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4699-707
6. Monk BJ, Herzog TJ et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:3107-14
7. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01379989>
8. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657878>
9. Sehouli J, Stengel D et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3176-82
10. Gordon AN, Fleagle JT et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19:3312-22
11. Safra T, Menczer J et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:205-10
12. Spannuth WA, Leath CA 3rd et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007; 104:591-5
13. Cannistra SA, Matulonis UA et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5180-86
14. Burger RA, Sill MW et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(33):5165-71
15. Burger RA, Brady MF et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 18): abstract LBA1.
16. Kristensen G, Perren T et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl) 781s. abstract LBA5006
17. Aghajanian C, Finkler NJ et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstract LBA5007
18. Behbakht K, Sill MW et al. Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary

- peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 123(1):19-26
19. Fong PC, Yap TA et al. Poly(ADP)-Ribose Polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010; 28(15):2512-19
 20. Ledermann J, Harter P et al. Olaparib as maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2012 Apr 12; 366(15):1382-92. Epub 2012 Mar 27
 21. Harter P, Hahmann M et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1324-30
 22. Bristow RE, Puri I et al. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112:265-74
 23. Harter P, Sehouli J et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer. The multicenter intergroup study DESKTOP II. A project of the AGO kommission OVAR, AGO study group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:289-95
 24. Dembo A. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 22:835-45
 25. González-Moreno S, González-Bayón LA et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010 Feb 15; 2(2):68-75
 26. Chua TC, Robertson G et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 Dec; 135(12):1637-45. Epub 2009 Aug 23

9.0 PROSPETTIVE FUTURE

9.1 Nuove terapie

9.2 Nuove tecniche chirurgiche

9.3 Miglioramento della qualità della vita

“*Historia Magistra Vitae*” recitava Cicerone nel *De Oratore*, per cui guardando al passato si può capire quale sarà il *trend* del futuro. Analizzando infatti i dati di mortalità del carcinoma ovarico negli Stati Uniti (Figura 1), si può individuare un primo punto chiave di svolta nella prima metà degli anni ‘90, proprio quando la terapia di prima linea del carcinoma ovarico è stata cambiata con l’aggiunta del Paclitaxel ed un secondo è avvenuto intorno al 2005, quando l’evoluzione delle tecniche chirurgiche ed il trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico è stato riservato a Centri specializzati, in grado di garantire più efficaci trattamenti ed una migliore qualità di vita. Purtroppo, nonostante la diminuzione della mortalità, ancora oggi il carcinoma ovarico rappresenta la più importante causa di morte per neoplasia ginecologica, con una mortalità stimata nella popolazione mondiale di oltre 140.000 pazienti/anno (Globocan *database*, 2008). Facendo leva su questa esperienza, si ritiene che il futuro del trattamento del carcinoma ovarico debba essere centrato sui vari aspetti, trattati singolarmente, quali le nuove terapie, le nuove tecniche chirurgiche ed il miglioramento della qualità della vita.

Figura 1

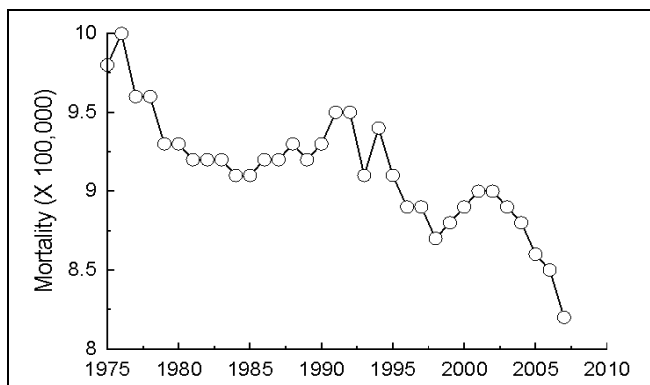


Grafico a linea della mortalità per carcinoma ovarico per 100.000 abitanti negli Stati Uniti, in accordo ai dati disponibili nel SEER *database* del NIH (<http://seer.cancer.gov/>).

9.1 Nuove terapie

a. Alla ricerca di nuove targeted therapies

Come per altri tumori solidi, l'incremento delle conoscenze molecolari alla base del carcinoma ovarico sta portando allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici mirati, le cosiddette *targeted therapies*, da usare in alternativa od in associazione alla chemioterapia tradizionale. Si tratta di agenti che hanno come bersaglio le cellule ed il microambiente tumorale e che agiscono bloccando la crescita e la diffusione della neoplasia, interferendo con specifiche molecole coinvolte nella crescita e progressione tumorale.

Concentrandosi sulle caratteristiche molecolari e cellulari specifici del cancro, l'azione di questi farmaci "intelligenti" può essere più efficace di altri tipi di trattamento ed influenzare positivamente il risultato terapeutico, come è stato dimostrato in studi clinici randomizzati.

A differenza dei più tradizionali farmaci antitumorali citotossici, questa azione selettiva su molecole che sono aberranti nel cancro preserva le cellule normali dell'organismo e produce effetti antitumorali senza la tossicità associata alle modalità tradizionali, come la chemioterapia, con un miglioramento del profilo di tollerabilità del trattamento stesso, a tutto vantaggio del paziente e della sua qualità di vita.

Uno dei bersagli molecolari più promettenti è rappresentato dal VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

Studi clinici di fase III stanno saggiando l'utilità della combinazione della chemioterapia tradizionale con il Bevacizumab (1).

Questo farmaco è un anticorpo monoclonale umanizzato, somministrato per via endovenosa, diretto contro VEGF-A, che agisce legando e neutralizzando tutte le sue isoforme attive, sopprimendo la crescita tumorale ed inibendo la diffusione delle metastasi.

Il Bevacizumab, legandosi al VEGF-A, previene l'interazione con i suoi recettori sulle cellule endoteliali, bloccando così un passaggio fondamentale per la crescita di nuovi vasi sanguigni.

Si pensa, inoltre, che questo farmaco possa migliorare gli effetti della chemioterapia. La vascolarizzazione neoplastica è strutturalmente e funzionalmente anormale. Alcuni studi hanno suggerito che il Bevacizumab possa agire sopprimendo la vascolarizzazione tumorale, privando il tumore dei nutrienti e limitandone la crescita.

Tuttavia, altri studi riportano la possibilità che farmaci come il Bevacizumab migliorino la struttura e la funzione dei vasi normalizzandoli; questi cambiamenti morfologici porterebbero ad

un cambiamento funzionale (diminuzione della pressione del fluido interstiziale, crescita dell'ossigenazione tumorale e miglioramento nella penetrazione dei farmaci), che renderebbe così i tumori più sensibili alla chemioterapia.

I risultati degli studi clinici al momento disponibili indicano che la combinazione della chemioterapia *standard* (Paclitaxel+Carboplatino) con il Bevacizumab è fattibile da un punto di vista tossicologico, ma che il guadagno clinico che si ottiene con l'aggiunta alla terapia *standard*, misurato in termini di PFS (*Progression Free Survival*) è di circa 4 mesi (1).

Altri approcci alternativi, all'inibizione del VEGF, includono l'uso di recettori solubili come il VEGF Trap (AVE0005, Aflibercept). Si tratta di una proteina di fusione, che combina la regione Fc dell'immunoglobulina IgG umana con la regione extracellulare di VEGFR.

Risultati preliminari di studi clinici attualmente disponibili di VEGF Trap in pazienti con recidive di cancro ovarico resistenti al platino hanno dimostrato una risposta parziale nell'8% delle pazienti, un beneficio clinico del 41% a 4 settimane ed una risoluzione dell'ascite nel 29%.

L'efficacia del VEGF Trap nel trattamento di recidive di cancro ovarico in combinazione con Docetaxel, è stata valutata in uno studio clinico di fase I-II; la risposta clinica alla terapia (ORR, *Objective Response Rate*) è stata del 54% (25 pazienti su 46, di cui 11 con una risposta completa e 14 con una risposta parziale). Da questo studio è inoltre emerso che Aflibercept e Docetaxel possono essere somministrati insieme in modo sicuro con una buona tollerabilità delle ripetute infusioni, non essendo stati riportati gravi effetti avversi (2). Altri farmaci inibenti VEGF sono i TKIs (*small-molecule Tyrosine Kinase Inhibitors*). Questi non si legano direttamente al VEGF, ma inibiscono l'attività dei VEGFRs bloccando così i *pathways* a valle attivate dal VEGF-A e dagli altri membri della famiglia.

Questi farmaci hanno il vantaggio di essere somministrabili per via orale, ma la loro emivita nel siero è considerevolmente più breve rispetto al Bevacizumab. Molti TKIs hanno anche un'azione su altre tirosin-chinasi; quest'azione *multitargeting* contribuisce al loro effetto anti-tumorale.

I risultati di diversi TKIs diretti contro il VEGF (Vandetanib, Pazopanib, Cediranib, Sorafenib, Sunitinib e BIBF 1120) sono in corso di valutazione sia come monoterapia sia in combinazione con altre terapie per il trattamento di recidive di cancro ovarico (3). In particolare,

sono attesi i risultati degli studi in prima linea nel mantenimento con Pazopanib e BIBF 1120, da poco conclusi. I recettori per i fattori di crescita e le vie di trasduzione del segnale intracellulare, passaggi importantissimi per la progressione della malattia in quanto in grado di modificare l'espressione di geni e proteine coinvolti nella regolazione della crescita, differenziazione e sopravvivenza cellulare, rappresentano *target* particolarmente attraenti e potenzialmente sfruttabili dei nuovi farmaci anti-neoplastici della *targeted therapy*.

Da poco, sta emergendo un altro promettente *target* molecolare nella neoplasia ovarica, in particolare quella associata al sottotipo BRCA: la riparazione del DNA ad opera della *PolyAdenosine diphosphate-Ribose Polymerase* (PARP).

Questo enzima nucleare segnala la presenza di DNA danneggiato catalizzando l'aggiunta di unità di ADP-ribosio al DNA agli istoni ed agli enzimi che riparano il DNA, facilitando la riparazione delle rotture del filamento singolo attraverso il *pathway* d'eliminazione della base mutata. Gli inibitori di PARP agiscono generando specifiche lesioni nel DNA, che richiedono BRCA1 e BRCA2 funzionali per riparare il danno.

Olaparib (AZD2281) è stato saggiato in uno studio clinico di fase II su pazienti con mutazioni di BRCA e cancro ovarico, con risultati incoraggianti per la bassa tossicità e l'alta percentuale di risposta alla terapia (3,4).

Il cancro ovarico, così come molti altri tumori maligni, ha una biologia eterogenea ed in molti casi non c'è una *pathway* aberrante che predomina rispetto ad altre. La comprensione dei cambiamenti molecolari, che sono alla base di questa patologia, e l'identificazione di nuovi *biomarkers* sono tappe essenziali per la selezione delle migliori strategie di trattamento per migliorare la sopravvivenza in pazienti affette da neoplasia ovarica.

b. Le promesse dell'immunoterapia

Uno dei più interessanti settori nelle nuove terapie del carcinoma ovarico consiste nello sviluppo di nuove immunoterapie, destinate a potenziare gli effetti della chemioterapia citoreduttiva.

Infatti, diversi studi hanno dimostrato da un lato un ruolo importante del sistema immunitario nel completare la citoreduzione della chemioterapia e dall'altro come l'aumentata espressione di linfociti citotossici CD8+ sia un importante marcatore prognostico di risposta.

Il potenziamento di queste risposte antitumorali è l'obiettivo principale dell'immunoterapia e tre strategie vengono attivamente perseguite:

1. sviluppo di vaccini anticancro;
2. terapia cellulare adottiva;
3. immunomodulazione basata sull'utilizzo di anticorpi.

Analogamente a quanto verificato in altri tipi tumorali, sono stati cercati antigeni capaci di rinforzare la risposta anti-tumorale.

Finora, i risultati ottenuti negli studi clinici sono stati limitati. Gli antigeni in questione, nel tempo, sono stati rappresentati dall'anticorpo anti-idiotipo CA125 (Abagovomab), dall'antigene MUC-1-TRICOM caricato su un Poxvirus, da HER2 e da NY-ESO-1. Sebbene sia stata dimostrata una marginale risposta, sembra che questa sia limitata solo a piccoli sottogruppi di pazienti, per cui ora le strategie si stanno orientando allo sviluppo di biomarcatori capaci di predire, in anticipo, quali pazienti possano trarre beneficio da questo tipo di terapia (5,6,7).

Un'altra linea di ricerca si basa sulla cosiddetta auto-vaccinazione, ossia sull'uso di materiale antigenico dello stesso tumore del paziente. Sebbene anche questo approccio sia promettente, anch'esso è ostacolato nel suo sviluppo dalla difficile standardizzazione del processo di produzione del materiale clinico da utilizzare poi come materia prima per la messa a punto dell'auto-vaccino.

Questa limitazione in parte è condivisa dalla terapia cellulare adottiva. Il processo essenzialmente consiste nell'arricchimento dai linfociti infiltranti il tumore di cellule effettrici del sistema immunitario, nella loro attivazione e nella loro successiva autologa reinfusione. Questa linea di ricerca è partita nel carcinoma ovarico nella prima metà degli anni '90, in parallelo alla sperimentazione clinica nel melanoma. Studi clinici caso-controllo non randomizzati su piccoli numeri (23) di pazienti in fase avanzata hanno dimostrato la fattibilità di questo approccio. La sopravvivenza a 3 anni è stata del 100% per le pazienti trattate contro il 67,5% per le pazienti di controllo (5).

La ricerca ora si sta indirizzando all'identificazione della popolazione di cellule più efficiente nell'attivare la risposta anti-tumorale ed in particolare all'utilizzo di definite popolazioni caratterizzate dall'espressione di determinate molecole (CD27+CD28+CD62L-CCR7-), capaci di mantenere un'immunità adottiva per lunghi periodi di tempo. In aggiunta a questo, dalla popolazione cellulare si cerca di eliminare quelle componenti che hanno un'attività negativa sull'attivazione

dell'immunità e, in particolare, le cellule CD4+CD25+FOXP3+(Treg). Come accennato, la principale difficoltà di questo approccio è la sua standardizzazione, che richiede l'utilizzo di camere bianche, necessarie per procedere alla preparazione del materiale in sterilità. Pertanto, gli alti costi di sviluppo fino ad ora ne hanno limitato l'applicazione e la sperimentazione clinica su vasta scala.

Nondimeno, questa ricerca ha chiaramente dimostrato che il carcinoma ovarico è una neoplasia che, al pari del melanoma, può trarre un grande beneficio dallo sviluppo di nuove immunoterapie, anche per il fatto che il mesotelio è particolarmente ricco di cellule con attività di regolazione del sistema immunitario. Comunque, la più promettente linea di ricerca è rappresentata dallo sviluppo di terapie biologiche basate sull'utilizzo di anticorpi diretti verso antigeni critici per l'azione anti-tumorale. Questo tipo di sviluppo non ha le limitazioni dei due precedenti approcci ed inoltre, è fortemente supportata dalle aziende farmaceutiche, che ne intravedono la possibile applicazione clinica e ne sanno gestire lo sviluppo, come precedentemente effettuato per altre terapie biologiche.

La terapia biologica per i disordini dell'immunoregolazione, infatti, è ormai pratica consolidata in molte malattie infiammatorie croniche. Le terapie basate su anticorpi monoclonali sono rivolte essenzialmente verso 3 bersagli: l'attivazione delle cellule presentanti l'antigene e, in particolare, delle cellule dendritiche utilizzando come bersaglio CD40; il potenziamento dell'attivazione linfocitaria attraverso la neutralizzazione di fattori negativi quali CTLA-4, PD-1 e BTLA o la stimolazione di fattori positivi quali CD28 e ICO; la deplezione delle cellule ad attività Treg, particolarmente attraverso anticorpi diretti contro la catena α di CD25 come il Daclizumab.

Sebbene i risultati clinici finora conseguiti siano stati deludenti, l'approccio immunoterapeutico rimane promettente per il fatto che gli studi di base hanno dimostrato che il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nel garantire una risposta stabile dopo la chemioterapia. E' pertanto ampiamente probabile che le nuove conoscenze sui meccanismi alla base di questa risposta porteranno allo sviluppo di una nuova serie di agenti immunomodulatori da abbinare alla chemioterapia nel carcinoma ovarico avanzato.

c. Sviluppo di biomarcatori per identificare le pazienti refrattarie alla terapia standard

Uno dei problemi clinici maggiormente sentiti nel trattamento del carcinoma ovarico consiste nella gestione delle pazienti non rispondenti alla terapia *standard* basata sulla combinazione platino/Taxani. Per queste pazienti, la prognosi è estremamente negativa e, al momento, le alternative terapeutiche hanno mostrato una limitata efficacia.

Inoltre, le pazienti ricevono un trattamento tossico che danneggia la qualità di vita senza trarre alcun giovamento terapeutico, per il fatto che la refrattarietà è riconosciuta a posteriori, ossia dopo che il trattamento è stato somministrato. Lo sviluppo di protocolli clinici, specifici per il trattamento di questa coorte di pazienti, richiede lo sviluppo di marcatori diagnostici capaci di predire con alta probabilità la presenza di malattia refrattaria alla terapia tradizionale. Se poi gli stessi marcatori sono anche responsabili della resistenza, essi potrebbero anche essere utilizzati come possibili bersagli molecolari per nuove terapie.

Tra le varie possibilità attualmente in studio, un bersaglio particolarmente attraente è costituito dall'aumentata espressione della classe III della β -tubulina (TUBB3). All'inizio, questa proteina è stata creduta responsabile di generare farmaco-resistenza per il fatto di essere capace di limitare l'attività terapeutica dei Taxani, aumentando la dinamica dei microtubuli e contrastando così l'azione stabilizzatrice dei Taxani.

In realtà, la modulazione dell'espressione di TUBB3 crea un fenotipo molto più complesso, più sensibile all'azione anche di Cisplatino/Carboplatino e, in generale, alla capacità di sopravvivere al microambiente tumorale caratterizzato da bassi livelli di nutrienti e di ossigeno.

In studi clinici retrospettivi, diversi gruppi hanno dimostrato che l'elevata espressione di TUBB3, a livello di gene e di proteina, si associa a cattiva prognosi e propensione alla malattia refrattaria. Il meccanismo patogenetico sottostante è dovuto al fatto che TUBB3 è regolata dall'esposizione stessa al microambiente tumorale ed è legata ad un programma cellulare di adattamento al microambiente, che rende poi le cellule più aggressive e più resistenti alla morte cellulare (8).

Pertanto, quei tumori in cui la progressione tumorale avviene in un ambiente più ostile, saranno poi caratterizzati da più alta espressione di TUBB3 e dal fenotipo refrattario.

Sebbene al momento non siano disponibili nuove *targeted therapies* capaci di agire specificamente su queste cellule, alcuni farmaci citotossici, come gli Epotiloni, hanno dimostrato *in vitro* di essere in grado di selezionare negativamente queste cellule. In un prossimo futuro, si auspica che vengano effettuate sperimentazioni cliniche di questo tipo, in maniera da sviluppare protocolli clinici mirati alla terapia per le pazienti ad alto rischio di recidiva.

9.2 Nuove tecniche chirurgiche

La telechirurgia computerizzata, detta chirurgia *robot*-assistita, rappresenta l'ultima innovazione nel campo della chirurgia mini-invasiva. Viene proposta ed utilizzata per interventi che richiedano un'elevata precisione, in particolare interventi su campo di piccole dimensioni, per i quali la fase ricostruttiva della chirurgia ricopre una particolare importanza.

In ginecologia, questa tecnologia ha trovato diverse applicazioni, nei settori delle patologie benigne, della medicina riproduttiva, dell'uro-ginecologia e dell'oncologia.

Sin dall'introduzione negli ultimi decenni sia della laparoscopia sia della chirurgia robotica nella pratica ginecologica, l'uso di queste tecniche mini-invasive è radicalmente cresciuto. Il loro ruolo continua ad espandersi, perché esse offrono ridotte complicanze intra- e post-operatorie, meno perdite ematiche intra-operatorie, ricoveri post-operatori più brevi, oltre che una miglior qualità di vita e di risultato cosmetico dovuto alla presenza di piccole cicatrici cutanee. Rispetto alle preoccupazioni iniziali riguardo all'utilizzo in ginecologia oncologica, l'approccio chirurgico mini-invasivo è risultato sicuro ed efficace per diverse patologie ginecologiche.

I dubbi principali riguardavano la sua adeguatezza rispetto alla laparotomia tradizionale, per la stadiazione ed il *management* del cancro ovarico, in particolare per l'esplorazione addominale ed il rischio e le implicazioni dovute alla rottura di cisti tumorali intra-operatorie e metastasi *port-site*.

Ad ogni modo, diversi studi retrospettivi e caso-controllo hanno dimostrato che la chirurgia mini-invasiva è sicura ed efficace sia per la

stadiazione di tumori ovarici *borderline* (BOTs) sia per tumori ovarici epiteliali (EOCs) in fase iniziale, quando effettuate da un operatore qualificato (vedi sottocap. 7a-Ovaio) (9-15).

Nella maggior parte degli studi condotti, vengono analizzati i risultati in termini di perdite ematiche, di numero di linfonodi asportati, di tempo operatorio, di durata della degenza ospedaliera e di complicanze.

I risultati dimostrano risultati paragonabili tra la chirurgia robotica e quella laparoscopica per quanto riguarda il trattamento delle neoplasie limitate all'ovaio, che richiedono la sola asportazione primaria del tumore o con un solo intervento maggiore addizionale.

In particolare, sono stati condotti degli studi comparativi di tipo retrospettivo (caso-controllo), in cui il *robot* è confrontato con la laparoscopia tradizionale e la mini-laparotomia (9,12).

L'uso del *robot* sembra essere sicuro ed efficace ed i risultati in questa area clinica confermano quelli già evidenziati in altre: essendo questo meno traumatico, con ridotte morbilità, complicanze intra- e post-operatorie, perdita di sangue intra-operatoria, recupero più rapido e durata di degenza post-operatoria inferiore, offre la possibilità di iniziare prima la chemioterapia adiuvante.

Sebbene la procedura robotica sia più costosa, nella valutazione della economicità devono essere prese in considerazione anche i risparmi dovuti alla limitazione delle complicanze post-operatorie ed alla conseguente riduzione della lunghezza di degenza. Tali analisi non sono ancora disponibili su larga scala.

9.3 Miglioramento della qualità della vita

Sebbene le patologie maligne ginecologiche colpiscano generalmente donne in età avanzata, il numero di donne in età fertile affette da tali patologie è piuttosto significativo. Mai come oggi, questo sottogruppo di donne ha la possibilità di preservare la propria fertilità grazie soprattutto all'incremento, nell'ultimo decennio, nelle conoscenze delle caratteristiche biologiche ed istopatologiche, dei fattori prognostici, dell'epidemiologia e della biologia molecolare di tutte le neoplasie ginecologiche. Questo aumento delle conoscenze si è accompagnato ad un miglioramento delle terapie e del *management* chirurgico.

Il trattamento chirurgico *standard* di pazienti affette da cancro ovarico epiteliale allo stadio I o II si basa sull'asportazione totale della massa tumorale integra, isterectomia totale addominale con salpingo-

ovariectomia bilaterale, campionamento peritoneale e diaframmatico (lavaggio peritoneale, omentectomia, biopsie peritoneali multiple e appendicectomia) con linfadenectomia o senza, qualora in presenza di un istotipo caratterizzato da bassa invasività quali i mucinosi ben differenziati.

La qualità del trattamento chirurgico del carcinoma ovarico è in grado di determinare il destino delle donne colpite da tale patologia, prolungandone la sopravvivenza (miglioramento della prognosi), in maniera significativa.

La possibilità di modulare la radicalità chirurgica, con un rapporto costo-beneficio tale da mantenere la sopravvivenza uguale e diminuendo l'impatto sulla vita della paziente, potrebbe essere una delle opzioni disponibili per le giovani donne, a cui viene appena diagnosticata una patologia ginecologica.

La chirurgia conservativa (*fertility-sparing surgery*), che presta particolare attenzione alla preservazione della fertilità, è considerata un trattamento sicuro per le donne con cancro epiteliale dell'ovaio in stadio IA, con istologia favorevole, proponibile come alternativa in donne desiderose di prole.

Molti studi suggeriscono proprio questa procedura, seguita da chemioterapia, nelle pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio in stadio IA ed in quelle con istologia non a cellule chiare (16). Le procedure chirurgiche che costituiscono la chirurgia conservativa per una neoplasia ovarica includono cistectomia ovarica, salpingo-ovariectomia unilaterale, salpingo-ovariectomia unilaterale con isterectomia (con conservazione dell'ovaio controlaterale) e salpingo-ovariectomia bilaterale (con conservazione dell'utero).

E' chiaro che, a seguito delle ultime due procedure citate, potrebbe essere necessaria la procreazione assistita per ottenere una gravidanza. Ad ogni modo, queste procedure dovrebbero essere effettuate congiuntamente ad uno *staging* chirurgico completo della malattia.

La paziente deve essere consapevole della possibilità di aumento del rischio di recidive rispetto alla chirurgia radicale e deve inoltre accettare di sottoporsi ad un *follow-up* intensivo.

Deve essere effettuata un'attenta e scrupolosa selezione delle pazienti candidate, prestando particolarmente attenzione ai seguenti criteri: malattia moderatamente o ben differenziata, assenza di infiltrazione della capsula e citologia peritoneale negativa.

La stadiazione chirurgica deve essere accurata, con negatività istologica e/o macroscopica dell'ovaio contro laterale (17).

I benefici potenziali della chirurgia conservativa includono non soltanto la preservazione della fertilità, ma anche il mantenimento della funzione endocrina. La quasi totalità degli studi sulla chirurgia conservativa focalizzano l'attenzione sull'impatto che essa ha nel preservare la funzione ovarica e la capacità riproduttiva. Ben poco è scritto riguardo all'impatto sulla qualità della vita, considerando anche che la scelta di avere o meno un figlio in pazienti sottoposte a questo tipo di trattamento può compromettere la serenità di coppia. L'infertilità non è l'unica problematica coinvolta nella decisione se avere o meno un bambino dopo il cancro.

Alcune pazienti sottoposte a trattamento chirurgico conservativo possono decidere di non avere figli per paura di morire prematuramente o perché si percepiscono come troppo malate per poter rivestire il ruolo di genitore.

E' inoltre da considerare che circa il 10% delle donne affette da carcinoma ovarico hanno un'ereditarietà; per questo motivo, vanno fatte alcune considerazioni particolari sulle giovani donne negli stadi precoci della malattia, che possono avere elevati fattori di rischio (ad esempio, storia familiare di cancro all'ovaio o alla mammella o storia personale di cancro alla mammella).

Nel caso di queste pazienti, che vorranno sottoporsi a chirurgia conservativa, sarebbero da considerare una consulenza genetica e, possibilmente, l'esecuzione dei test genetici.

Se dovessero essere rinvenute mutazioni a carico di *BRCA1* o *BRCA2*, le pazienti dovranno essere consigliate riguardo alla mastectomia di profilassi ed alla successiva salpingo-ovariectomia con o meno isterectomia, una volta portata a termine la gravidanza o nel caso di infertilità persistente. Se lo stato di *BRCA* è conosciuto già prima dell'intervento chirurgico primario, i rischi ed i benefici del preservare l'ovaio controlaterale dovrebbero essere discussi prima dell'intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Magrina JF, Zanagnolo V et al. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecologic Oncology* 2011; 121:100-5
2. Coleman RL, Duska LR et al. Phase 1-2 study of docetaxel plus aflibercept in patients with recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Lancet oncol* 2011; 12:1109-17

3. Liu CS, Nagarsheth NP et al. Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer? *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16(3):250-62
4. Ledermann J, Harter P et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1382-92
5. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR. Role of minimally invasive surgery in gynecologic cancers. *Oncologist* 2006 Sep; 11(8):895-901
6. Grisham RN, Berek J et al. Abagovomab: an anti-idiotypic CA-125 targeted immunotherapeutic agent for ovarian cancer *Immunotherapy* 2011 february; 3(2):153-62
7. Berek J, Taylor P et al. Oregomovab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(3):418-25
8. Ghezzi F, Cromi A et al. Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:409-13
9. Iglesias DA, Ramirez PT. Role of minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2011; 12:217-29
10. Mancini E, Corrado G et al. Chirurgia robotica nel trattamento del carcinoma ovarico iniziale. *Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia* 2011; Vol LXXXVII
11. Colombo N, Parma G et al. Role of conservative surgery in ovarian cancer: the European experience. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 3:206-11
12. Satoh T, Hatae M et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28:1727-32
13. Eskander RN, Randall LM. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. *Biologics* 2011; 5:1-5
14. Itamochi H. Targeted therapies in epithelial ovarian cancer: molecular mechanisms of action. *World Journal of Biological Chemistry* 2010; 1:209-20
15. Ghezzi F, Malzoni M et al. Laparoscopic staging of early ovarian cancer: results of a multi-institutional cohort study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(5):1589-94
16. Kandalaf LE, Powell DJ Jr et al. Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? *J Clin Oncol* 2011 Mar; 29(7):925-33
17. Mariani M, Shahabi S et al. Class III β -Tubulin (TUBB3): More than a Biomarker in Solid Tumors? *Curr Mol Med* 2011; Epub ahead of print