

Predizione di citoriduzione nel carcinoma ovarico avanzato: confronto tra peritoneal cancer index radiologico e chirurgico

Capitolo 1

Tumori ovarici maligni

1. Generalità
2. Frequenza ed epidemiologia
3. Classificazione
4. Anatomia patologica
5. Cancro ovarico ereditario
6. Screening nel cancro ovarico
7. Diagnosi
8. Sintomatologia
9. Determinazione dello stadio
10. Prognosi
11. Terapia chirurgica
12. Terapia medica
13. Follow-up
14. Complicazioni
15. Sopravvivenza

Capitolo 2

Lo studio

1. Razionale ed obiettivo dello studio
2. Materiali e Metodi
3. Risultati
4. Discussione

5. Conclusioni

Bibliografia

Generalità

Il tumore ovarico maligno è la quinta neoplasia più frequente nella donna e la seconda o la terza tra quelle dell'apparato genitale femminile. Il cancro epiteliale dell'ovaio è una neoplasia che ha una alta mortalità dal momento che più dei 2/3 dei casi viene diagnosticato a stadio avanzato: è la quarta causa di morte per cancro nella donna (*Bhoola e Hoskins, 2006*).

Negli ultimi decenni, grazie alle conoscenze acquisite in ambito oncologico ovarico, è stato messo in evidenza che la ragione della bassa guaribilità di questi tumori dipende da diversi fattori:

- elevata malignità biologica;

- difficoltà nella diagnosi precoce;

- molte neoplasie considerate nel passato stadio I e II erano in realtà stadi III e IV a causa della diffusione più o meno occulta al peritoneo dei visceri addominali, a quello diaframmatico, all'omento, alla capsula o al parenchima epatico, ai linfonodi retroperitoneali;

- la quantità di tumore che residua nella pelvi o nell'addome dopo interventi sub-ottimali è a volte cospicua, per cui la successiva chemioterapia non riesce ad ottenere, se non eccezionalmente, la distruzione radicale del tumore.

Frequenza ed epidemiologia

I tumori maligni dell'ovaio costituiscono un gruppo eterogeneo. La frequenza dei tumori maligni epiteliali dell'ovaio sembra in aumento ed oggi si registrano in media 10-15 nuovi casi ogni 100.000 donne in un anno. Approssimativamente una donna su 70 potrà sviluppare un cancro all'ovaio nel corso della sua vita, ed 1 su 100 potrà andare incontro alla morte per questa neoplasia.

L'incidenza del cancro dell'ovaio è correlata all'età: questo è un tumore generalmente dell'età post-menopausale. La sua incidenza comincia infatti ad aumentare dopo i 40 anni e raggiunge il picco intorno ai 60 anni e l'età media alla diagnosi è di 63 anni.

Malgrado i numerosi studi epidemiologici condotti non è ancora stata individuata una causa certa del cancro dell'ovaio. Tra i fattori che predispongono a questa patologia, a parte l'età, si pensa che abbiano importanza:

-la *familiarità* che è sicuramente un importante fattore di rischio anche se per la maggior parte si tratta di tumori sporadici: dal 5% al 10% dei tumori ovarici riconosce fattori ereditari;

-la *storia mestruale* con più di 40 anni di cicli ovulatori;

- la *menopausa tardiva*;

- il *menarca precoce*;

-l'*infertilità*;

-l'*endometriosi* (per carcinoma a cellule chiare e carcinoma endometrioide);

-l'*irradiazione pelvica precedente*;

-l'*utilizzo di talco nella regione perineale* o l'*esposizione prolungata all'amianto*;

-l'*obesità, l'ipertensione e l'utilizzazione di estrogeni*;

-il *carcinoma mammario*;

-la *presenza di gonadi disgenetiche*;

-l'*infiammazione pelvica*.

L'utilizzo dei *contraccettivi orali* riduce il rischio di cancro ovarico del 50% circa ed il livello di protezione aumenta con la durata d'uso (*Beral et al., 2008*). La protezione si mantiene per molti anni dopo la sospensione dell'uso dei CO. Anche la *minipillola*, a base di solo progestinico, sembra proteggere dal rischio di cancro ovarico. Sia la *legatura delle tube*, indipendentemente dalla metodica utilizzata, che

l'isterectomia, soprattutto se eseguita in età precoce, proteggono dal rischio di cancro ovarico (*Fleming et al., 2013*).

Anche se alcuni studi hanno messo in evidenza il rischio di cancro ovarico aumentato conseguente all'uso di farmaci stimolanti l'ovulazione, studi successivi (*Brinton et al., 2012*) non hanno confermato questa associazione, almeno per quanto riguarda i tumori invasivi. Tuttavia i risultati di un recente studio danese (*Van Leeuwen et al., 2011*) sembrerebbero dimostrare che questi farmaci possono aumentare il rischio di tumori border-lines.

Classificazione

Oggigiorno viene utilizzata per la classificazione quella proposta dal WHO (*Tavassoli e Devilee 2003*).

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

Anatomia patologica

Le varietà istologiche più comuni del cisto-adenocarcinoma dell'ovaio sono:

- il cisto-adenocarcinoma sieroso;
- il cisto-adenocarcinoma mucinoso;
- il cisto-adenocarcinoma endometrioidale;
- il cisto-adenocarcinoma indifferenziato;
- il cisto-adenocarcinoma a cellule chiare;

Esistono anche altri istotipi più rari:

- adenocarcinoma adenosquamoso;
- adenocarcinoma papillifero;
- carcinoma secretorio.

Il tipo istologico *sieroso* rappresenta il 75%-80% di tutti i carcinomi epiteliali invasivi. Meno frequenti sono il tipo mucinoso (10%), l'endometrioidale (10%), il tipo a cellule chiare, l'indifferenziato. A parte la frequenza, i vari istotipi presentano differenze nei precursori, nel comportamento biologico e nelle alterazioni genetiche alla base della loro insorgenza (*Bolis et al., 2011*).

Macroscopicamente si possono distinguere forme cistiche (più frequenti) e forme solide. In taluni casi si ha struttura mista: cistica in qualche zona e solida in altre. Cavità cistiche si possono formare per effetti degenerativi all'interno di un carcinoma solido.

Tumori sierosi: I tumori sierosi benigni (cistoadenoma adenofibroma e cisto-adenofibroma) sono frequenti e rappresentano i 2/3 dei tumori epiteliali dell'ovaio benigni e la maggioranza dei tumori sierosi maligni dell'ovaio. Possono essere uniloculari, multiloculari e cisto-adenofibromi. La grande maggioranza delle lesioni classificate come cistoadenomi sierosi presentano un rivestimento epiteliale sieroso mancante di proliferazione, suggerendo che questo tumore non è una neoplasia. Solo il 7% dei

cistoadenofibromi sierosi ha una proliferazione epiteliale > ad 1mm. I cistoadenomi sono rivestiti da epitelio pseudo-stratificato, di tipo tubarico con cellule caratteristiche allungate (secretive) e cellule con nuclei rotondi. Mitosi e atipie sono generalmente assenti. Nell'ambito dei tumori sierosi benigni si può rilevare un ampio spettro di proliferazione epiteliale, che è manifestato dalla variazione nella prominenza e complessità delle papille. L'identificazione di questi aspetti nel 10% del tumore divide il cistoadenoma sieroso dal tumore sieroso border-line. Il carcinoma ovarico sieroso di basso grado è sinonimo di carcinoma sieroso micropapillifero invasivo (MPSC) ed è un carcinoma invasivo differente che oggi si ritiene origini dal carcinoma sieroso micropapillifero. Non è una semplice variazione di basso grado dell'usuale carcinoma sieroso, ma un tipo cellulare differente di carcinoma ovarico, e pertanto non deve essere messo insieme al carcinoma sieroso di alto grado. L'altra forma di carcinoma micropapillifero, non invasiva, è da considerare una variante del tumore sieroso border-line. Il carcinoma sieroso di basso grado, anche se ha una modalità di diffusione simile a quella del carcinoma sieroso di alto grado, ha una prognosi nettamente migliore. Quello sieroso di alto grado è il tipo più frequente di cancro ovarico (50% dei casi). Inoltre è il più frequente carcinoma epiteliale superficiale, associato a mutazioni di p53 ed alterazioni somatiche o della linea germinativa di BRCA1 o BRCA2. È inoltre il tumore ginecologico più frequente delle donne con mutazione BRCA2 (*Kong et al., 2015*). Recentemente è stato affermato che molti, se non tutti, i carcinomi sierosi classificati come ovarici o peritoneali devono essere considerati oggi carcinomi tubarici di origine fimbriale. Le dimensioni dei tumori sierosi dell'ovaio variano da microscopiche a 20cm di diametro maggiore. Sono tipicamente multiloculari, cistici e solidi, con papille molli, friabili che riempiono la cavità cistica; talora sono completamente solidi. Nelle cisti è presente un liquido sieroso, torbido o ematico; sulla superficie esterna sono presenti papille. Sono inoltre presenti zone necrotiche o emorragiche. L'aspetto delle tube è variabile. Talora sono normali ed aderiscono al tumore ovarico; quando le fimbrie vengono riconosciute possono apparire iperplastiche. Dal punto di vista microscopico i tumori sierosi di alto grado presentano complessi papilliferi e solidi e marcata atipia cellulare. In quasi tutti i casi sono presenti aree di nuclei grossi pleomorfici. Nuclei bizzarri con diametro > a 50 micron sono caratteristici e si rilevano nell'86% dei tumori a stadio avanzato. Nella maggior parte dei casi sono inoltre presenti i corpi psammomatosi che quando la loro presenza è massiccia si parla di psammocarcinoma; il decorso di questo ultimo è lento e assomiglia a quello dei tumori border-line con

prognosi relativamente favorevole (*Berek e Natarajan 2010*). Le mitosi, spesso anormali, sono numerose e le aree di necrosi evidenti. La mucosa della tuba presenta, in un numero sostanziale di casi, un carcinoma intraepiteliale (STIC), che di solito, anche se non sempre, è confinato alla zona fimbriale. I carcinomi sierosi di alto grado a stadio avanzato si riscontrano per lo più nella sesta e nella settima decade di vita. Anche se la maggioranza dei casi a stadio avanzato coinvolge entrambe le ovaie microscopicamente, grossolanamente le ovaie possono apparire di dimensioni normali in circa metà dei casi. La grande maggioranza dei carcinomi sierosi a stadio avanzato coinvolge la superficie peritoneale e la sierosa dell'intestino o di altri organi addominali.

Tumori mucinosi: I tumori ovarici mucinosi primitivi includono il cistoadenoma, la l'APMT ed il carcinoma (intraepiteliale ed invasivo). Il cistoadenoma e l'APMT non sono invasivi e si differenziano l'uno dall'altro in base al grado di complessità e di proliferazione epiteliale. Il carcinoma invasivo si riconosce per la presenza dell'invasione stromale. Gli altri tipi di tumori mucinosi riscontrati nell'ovaio sono i carcinomi mucinosi metastatici, per lo più del tratto gastro-intestinale, ed i tumori mucinosi di basso grado di origine appendicolare, che coinvolgono l'ovaio secondariamente nell'ambito della sindrome classica di pseudomixoma peritonei. I tumori mucinosi invasivi di tipo intestinale sono rari e rappresentano il 3% dei carcinomi ovarici. I tumori mucinosi dell'ovaio primitivi, al pari dei tumori proliferativi atipici, si presentano per lo più sotto forma di grosse masse senza evidenza di coinvolgimento superficiale o di malattia extraovarica. Per lo più vengono diagnosticati allo stadio I FIGO. Sono perlopiù grossi (18-22mm in media di diametro), multicistici, contenenti muco, con una capsula liscia biancastra. Possono essere presenti aree solide ed aree focali di necrosi e di emorragia. I carcinomi mucinosi di tipo intestinale tipicamente sono ben differenziati dal punto di vista architetturale e presentano una varietà di aspetti ghiandolari; molti di essi contengono aree di AMPT adiacenti al carcinoma. Oltre all'invasione stromale distruttiva, vi è un secondo aspetto invasivo definito "ghiandolare confluyente" o espansivo. In questo secondo caso l'epitelio ghiandolare è marcatamente stipato ed interconnesso con il poco stroma. I tumori mucinosi primitivi per lo più presentano questo aspetto, e la presenza di una invasione stromale a carattere infiltrativo deve far pensare alla possibilità che si tratti di una forma metastatica. In presenza di un carcinoma ovarico metastatico bisogna sempre pensare alla possibilità di una sua origine extraovarica metastatica. I carcinomi sono riconosciuti come metastatici

quando presentano almeno due di queste caratteristiche: bilateralità, dimensioni inferiori a 13cm, coinvolgimento della superficie ovarica, aspetto nodulare del coinvolgimento extraovarico ed un carattere infiltrativo dell'invasione stromale. In genere i tumori mucinosi primitivi sono positivi per CK7 e positivi a CK20.

Tumori endometrioidi: I tumori ovarici endometrioidi rappresentano tra il 10% e il 15% dei tumori ovarici. Sono molto frequenti nella quinta e sesta decade di vita (età media 55-58 anni) e le loro dimensioni variano da 12 a 20cm. La distribuzione per stadi è molto diversa da quella dei carcinomi sierosi, venendo diagnosticati per lo più allo stadio I (43%). Il 13% dei tumori endometrioidi iniziali (stadio I e II) sono bilaterali. L'endometriosi, che può essere extraovarica, nello stesso ovaio o in quello controlaterale o nel tumore stesso, si rileva in almeno il 15%-20% delle pazienti. I carcinomi endometrioidi hanno una superficie esterna sottile. Al taglio presentano aree solide e cistiche. Nelle cisti sono contenute masse molli friabili ed un liquido ematico. I tumori che originano da focolai endometriosici possono presentare le caratteristiche di una cisti endometriosica contenente liquido cioccolato, con uno o più nodi solidi ed escrescenze papillifere protrudenti dalla parete o contenenti il carcinoma. Dal punto di vista architetturale questi tumori sono ben differenziati. Sono caratterizzati da una proliferazione ghiandolare confluyente o cribiforme delle ghiandole rivestite da un epitelio colonnare stratificato con margine del lume netto. Le mitosi sono frequenti. I carcinomi endometrioidi moderatamente o scarsamente differenziati presentano una crescita solida, aspetti ghiandolari e microghiandolari complessi con marcato pleiomorfismo nucleare ed attività mitotica, per cui la maggioranza dei carcinomi di alto grado con questi aspetto vengono di solito classificati in carcinomi sierosi. Il carcinoma endometrioide dovrebbe avere aspetti molto simili a quelli del carcinoma endometriale. La presenza di foci di differenziazione squamosa, o di modificazioni secretive, o di endometriosi o di adenofibroma endometrioide può supportare la diagnosi di carcinoma endometrioide. I tumori endometrioidi complessivamente hanno una prognosi migliore rispetto a quella dei carcinomi sierosi tipici dato che per lo più vengono diagnosticati al I stadio, anche perché si tratta di pazienti giovani e di forme ben differenziate. I tumori associati all'endometriosi (40%), e particolarmente quelli che originano da una cisti endometriosica, sono di solito ben differenziati e diagnosticati in stadio iniziale per cui hanno un'ottima prognosi.

Tumori a cellule chiare: La maggioranza dei tumori a cellule chiare dell'ovaio sono carcinomi e rappresentano l'8.5% dei carcinomi ovarici. Gli adenofibromi a cellule chiare e i tumori a cellule chiare proliferativi atipici (APCCT) sono rarissimi. Le pazienti con tumori a cellule chiare hanno un'età media di anni. Questi tumori sono tra le neoplasie ovariche epiteliali più frequentemente associati a fattori trombotici (18%-46% dei casi) ed ipercalcemia paraneoplastica (2%-10% dei casi). Tra i vari istotipi di carcinoma ovarico, quello a cellule chiare presenta la relazione più stretta con l'endometriosi. Pertanto focolai endometriotici sono spesso presenti in prossimità del tumore o altrove nella pelvi o nell'addome. Dal 45% al 60% di questi tumori si presentano allo stadio I FIGO e dal 10% al 20% allo stadio II. Possono raggiungere dimensioni notevoli (30 cm di diametro). Al taglio molto frequentemente si rileva una cisti a pareti ispessite con noduli multipli giallastri protrudenti nel lume, o una massa cistica multiloculata con cisti contenenti acqua o liquido mucinoso. Dal punto di vista microscopico i tumori a cellule chiare possono presentarsi con aspetti diversi, spesso presenti contemporaneamente: papilliferi, tubolo cistici e solidi. I carcinomi a cellule chiare, anche se ufficialmente non vengono distinti in gradi, sono considerati di alto grado in tutti i casi. L'attività mitotica tende ad essere bassa. Anche se non è ancora stato confermato, pare che il tumore ovarico a cellule chiare rappresenti un fattore prognostico negativo rispetto agli altri istotipi di tumori ovarici.

Tumori a cellule transizionali (di Brenner): costituiscono il 10% dei tumori epiteliali ovarici. Quasi tutti sono tumori di Brenner benigni, mentre le forme atipiche proliferative e quelle maligne sono infrequenti. Il tumore di Brenner ha alcune vere differenziazioni uroteliali, mentre il carcinoma a cellule transizionali non associato ad una componente benigna di Brenner, è una variante del carcinoma sieroso di alto grado. Quasi tutti i tumori ovarici a cellule transizionali maligni (o tumori di Brenner maligni) vengono oggi considerati carcinomi sierosi di alto grado con aspetti simil-tradizionali. Circa il 10%-15% dei carcinomi ovarici a stadio avanzato contiene una componente simil-transizionale. I tumori maligni di Brenner costituiscono l'1% dei tumori ovarici e si manifestano intorno ai 65 anni, mentre i tumori a cellule transizionali si presentano intorno ai 56 anni. Le dimensioni dei tumori maligni di Brenner possono raggiungere i 25cm e, tra quelli al I stadio, il 16% è bilaterale. La maggioranza dei tumori a cellule transizionali è a stadio avanzato e presenta dimensioni più piccole. L'aspetto microscopico caratteristico è quello di pieghe papillifere spesse, smussate e spesso allungate con un nucleo centrale fibrovascolare,

rivestito da epitelio transizionale simile all'urotelio. Una componente solida è invece presente in circa la metà dei casi. Anche l'invasione dello stroma è presente che è caratterizzata da una crescita irregolare dell'epitelio alla base delle papille nella parete cistica oppure da aree estese di proliferazione epiteliale solida senza supporto fibrovascolare. Nei tumori a cellule transizionali l'atipia cellulare è di solito prominente. I tumori a cellule transizionali sono clinicamente diversi dai tumori maligni di Brenner. I primi si presentano per lo più a stadio avanzato, mentre la maggior parte dei tumori di Brenner sono allo stadio I; i tumori di Brenner hanno aspetti dei tumori di tipo I, mentre i carcinomi a cellule transizionali presentano aspetti dei tumori di tipo II ed un immunofenotipo più simile a quello del carcinoma sieroso che non a quello a cellule transizionali del tratto urinario.

Tumori squamosi: Le cisti epidermoidi rappresentano l'1.4% dei tumori epiteliali ovarici. Sono rivestite da epitelio squamoso e non contengono elementi teratomatosi. Carcinomi a cellule squamose puri invasivi sono veramente rari (0.4% dei carcinomi ovarici). I carcinomi a cellule squamose invasivi dell'ovaio sono per lo più dovuti alla trasformazione maligna di un teratoma cistico maturo; in questi casi il tumore è classificato come un tumore a cellule germinative con trasformazione maligna. Nella maggior parte dei casi le pazienti con questo tumore sono a stadio avanzato e muoiono nel giro di un anno.

Tumori indifferenziati: Non presentano alcun aspetto identificabile degli altri tipi istologici di carcinoma ovarico epiteliale di superficie. Se ne riconoscono 4 tipi: carcinomi indifferenziati non altrimenti specificati (il più frequente tra gli indifferenziati), carcinomi neuroendocrini non a piccole cellule, tipo ipercalcemico del carcinoma a piccole cellule, tipo polmonare del carcinoma a piccole cellule. Il tipo usuale di carcinoma indifferenziato presenta molti aspetti clinici e patologici simili a quelli dei carcinomi sierosi, per cui è probabilmente da considerare una variante di questo tipo. L'età media alla diagnosi è di 60 anni e quasi sempre sono allo stadio avanzato. Nel 50% dei casi è bilaterale e le sue dimensioni sono variabilissime.

Tumori epiteliali misti: Si parla di tumori epiteliali misti quando, in un tumore epiteliale dell'ovaio, sono presenti due tipi cellulari ciascuno dei quali rappresentante almeno il 10% del tumore.

Carcinosarcoma: I carcinosarcomi rappresentano circa il 6.4% dei carcinomi ovarici. L'età media alla diagnosi (64-66 anni) è più alta di quella dei carcinomi sierosi. Sono tipicamente dei tumori grossi (15-20

di diametro). La morfologia è simile a quella del carcinosarcoma dell'utero. Microscopicamente l'aspetto più caratteristico è rappresentato dalla presenza contemporanea di elementi maligni epiteliali e stromali. La componente epiteliale è più spesso di tipo sieroso o endometroide di alto grado mentre la componente stromale di solito contiene lamine di cellule rotonde ipercromatiche con marcata atipia nucleare ed elevato indice mitotico.

Cancro ovarico ereditario

Il carcinoma ovarico è solitamente sporadico (90%-95% dei casi). Esiste tuttavia una quota variabile di donne dal 10% al 14% che presenta un cancro epiteliale dell'ovaio di origine familiare ereditaria (*Berek et al., 2015*). Il carcinoma ereditario viene trasmesso su base autosomica dominante e si manifesta in donne più giovani di circa 10 anni rispetto al carcinoma sporadico. La maggior parte dei cancri ovarici ereditari dipende da mutazioni del gene BRCA-1, che è localizzato nel cromosoma 17; una percentuale minore risulta da mutazioni del gene BRCA-2 localizzato sul cromosoma 13 (*Coleman et al., 2012*). Oltre al cancro ovarico connesso alla mutazione di BRCA-1 e BRCA-2 esistono altre mutazioni genetiche responsabili di questo tumore, in particolare le mutazioni connesse alla sindrome di Lynch (tumore colon-retto ereditario non polipoide) e quindi alla mutazione dei geni del mismatch repair (MSH-1, MLH-1, PMS-1 e PMS-2). Il rischio di andare incontro nel corso della loro vita a cancro ovarico in queste donne varia dal 19% al 44% se la mutazione è a carico del BRCA-1, più alto del 27% se il gene interessato dalla mutazione è BRCA-2. Nelle donne con entrambe le mutazioni BRCA-1 e BRCA-2 il rischio di cancro ovarico può essere più alto del 54%. L'istotipo predominante è quello sieroso di alto grado (85%) e origina dall'epitelio della tuba di Falloppio. Inoltre la sopravvivenza nelle donne affette da cancro ovarico ereditario pare essere più alta rispetto alle donne affette da cancro ovarico di tipo sporadico e questo sembra dipendere dal fatto che le donne con tumore ereditario hanno una minor resistenza al trattamento con platino (*Bolis et al., 2011*). È fondamentale, al fine di prevenire l'insorgenza e la morte di queste

pazienti, individuare quei soggetti portatori e sottoporli a dei programmi di screening accurati. Il trattamento di una donna con storia familiare di cancro ovarico deve essere individualizzato e dipende dalla sua età, dai suoi desideri di prole e dal livello di rischio. È fondamentale offrire il test genetico a tutte quelle donne che risultano affette da cancro ovarico prima dei 70 anni, indipendentemente dalla storia familiare, visto che il 44% delle donne positive al test genetico non presenta una storia significativa (Alsop et al., 2012). È stato inoltre messo in evidenza che il programma di screening (dosaggio CA125, ecografia transvaginale ed esame pelvico) non riduca la mortalità delle donne (Hermsen et al., 2007) per questo tumore anche se il preciso valore dello screening ancora non è stato esattamente chiarificato (Moyer, 2012). In ogni caso, anche se ancora non stabilito il reale beneficio dello screening, le donne che desiderano prole o che non desiderano sottoporsi a ovaro-salpingectomia vanno invitate ad eseguire i controlli periodicamente ogni 6 mesi. L'identificazione della mutazione BRCA-1 o BRCA-2 è molto importante anche a livello terapeutico perché permette l'utilizzo di farmaci quali PARP-inibitori. L'ovaro-salpingectomia profilattica riduce il rischio di cancro ginecologico BRCA correlato del 96% (Haber, 2002) (Green et al., 2008) ed inoltre nel 2009 l'ACOG ha iniziato a raccomandare anche l'ooforectomia profilattica bilaterale in donne con sindrome di cancro ovarico ereditario a partire dai 40 anni, o comunque che abbiano completato il desiderio di avere di figli, mentre dai 50 anni in donne portatrici della mutazione BRCA2. Va ricordato che le donne con mutazione di BRCA2 hanno un rischio del 26-34% di tumore della mammella dopo i 50 anni e le evidenze dimostrano che la riduzione del rischio conferita dall'ovariectomia è maggiore quando le ovaie vengono asportate precocemente (Eisen et al., 2005). È stato inoltre dimostrato che la sopravvivenza delle donne portatrici di una mutazione BRCA1 e BRCA2 rispetto alle donne che non presentano questa mutazione è maggiore; questo potrebbe essere conseguente ad una migliore risposta alla chemio terapia o ad un comportamento clinico diverso (Berek, Friedlander e Hacker, 2015).

Screening nel cancro ovarico

Per quanto riguarda il cancro ovarico, diversamente rispetto ad altri tipi di tumore (tumore della cervice, tumore della mammella), non esiste ad oggi una metodica di screening che possa essere considerata

efficace nella prevenzione e nella diagnosi precoce. Esistono infatti molti casi che possiamo definire “falsi positivi” riscontrati in seguito ad innalzamento del marker CA125 o attraverso ecografia transvaginale (*Berek et al., 2010*). Il CA125 è uno dei marcatori più utilizzati per il carcinoma ovarico. Il CA125 è raccomandato dalla maggioranza delle società scientifiche per la diagnosi differenziale delle masse pelviche sospette, per il monitoraggio del trattamento ed il controllo della recidiva. Ulteriori raccomandazioni includono il CA125 come marcatore per le donne con mutazione BRCA1/2 in fase di prognosi. L'uso del CA125 non è raccomandato come test di screening a causa della insufficiente specificità. Il CA125 può infatti risultare elevato nelle endometriosi, in gravidanza, in presenza di cisti emorragiche o altre patologie infiammatorie pelviche, in particolare nelle donne in pre-menopausa. Poiché il CA125 non è sufficientemente specifico e sensibile per la diagnosi precoce del carcinoma ovarico numerosi studi si sono concentrati nella sua combinazione con altre informazioni diagnostiche derivanti da dosaggi seriali, altri biomarcatori o dalla diagnostica per immagine. Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità della valutazione dell'andamento dei livelli di CA 125 in dosaggi seriali. Anche il ruolo degli accertamenti ecografici è di grande importanza, pur in mancanza di precisi cut-off diagnostici. Accanto al CA125, è stato introdotto l'HE4 (human epididymis protein 4) che si è rivelato essere il più promettente nuovo marcatore ematico per il carcinoma ovarico. È stato dimostrato che l'HE4 è il più sensibile marcatore fra quelli oggi allo studio, superando le performance del CA125. L'HE4 può inoltre essere utilizzato per la diagnosi di recidiva. È stato poi successivamente dimostrato che il dosaggio combinato di CA125 ed HE4 ottiene i risultati migliori dei singoli test e supera in performance diagnostiche tutte le combinazioni possibili di altri marcatori. La combinazione è in grado infatti di discriminare le forme benigne da quelle maligne meglio di qualsiasi altra tecnica testata. È disponibile ad oggi un test chiamato ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) che combina l'HE4, CA125 e lo stato menopausale (*Ferraro et al., 2013*). La combinazione di HE4 e CA125 può essere utilizzata per una analisi del rischio di carcinoma ovarico. L'indice ROMA stima la probabilità di carcinoma ovarico nelle donne con massa pelvica sospetta, utilizzando il dosaggio combinato di CA125 ed HE4. L'algoritmo ROMA utilizza differenti strategie di calcolo per le donne in pre-menopausa e quelle in menopausa, con differenti valori cut-off. Le donne con indice ROMA superiore al cut-off hanno un aumentato rischio di carcinoma ovarico e dovrebbero essere valutate attentamente in ambito ginecologico. Quando una donna

viene identificato come “ad alto rischio” è fortemente raccomandato sottoporla ad ovaro-salpingectomia bilaterale alla fine del completamento del desiderio di prole sottolineando che ad oggi lo screening non può essere considerato una alternativa efficace (*Rosenthal et al., 2013*).

Diagnosi

Solitamente il cancro ovarico viene diagnosticato scoprendo casualmente una massa all’esame pelvico-addominale, altre volte in seguito ad un esame ecografico o radiologico eseguito per altri motivi e questo ci spiega come la maggior parte delle volte il tumore viene scoperto quando la massa è uscita dalle ovaie. Esistono diversi motivi che rendono difficoltosa la diagnosi di tumore ovarico : l’obesità della paziente che rende difficile il rilievo della massa, l’eventuale angustia dei genitali e l’intolleranza alla visita; l’unico modo per sospettare il cancro e quindi rilevare la massa nella paziente è l’esplorazione vaginale o rettale che ci consente di apprezzare una massa ovarica (molto spesso però risulta palpabile solo quando raggiunge i 3-4cm) e questi motivi possono concorrere alla difficoltà nella diagnosi precoce. In ogni caso, anche se l’esame pelvico di routine scopre solo 1 cancro su 10.000 donne asintomatiche, rimane il mezzo più pratico per diagnosticare meno tardivamente il cancro dell’ovaio e ci permette di caratterizzare la massa in termini di consistenza, irregolarità della superficie, bilateralità (*Mc Meekin et al., 2012*).

L’esame citologico della portio o dell’aspirato endometriale, in caso di neoplasia ovarica maligna, risulta positivo solo nel 10%-15% dei casi. Un pap-test persistentemente positivo dopo che la colposcopia con eventuale biopsia e l’isteroscopia con aspirato endometriale, la vulvo-vaginoscopia hanno escluso una alterazione a carico del tratto genitale basso, può far pensare ad un tumore dell’ovaio. L’ecografia, soprattutto per via trans-vaginale, associata al color-doppler, rappresenta oggi il mezzo che più di ogni altro può anticipare la diagnosi. Ci permette infatti di rilevare masse anche di dimensioni modeste ma soprattutto di poterne valutare le caratteristiche morfologiche. La flussimetria-doppler consente di valutare se la massa presenta una vascolarizzazione anomala, rinforzando il sospetto. Anche il dosaggio del CA125, in presenza di un sospetto, può aiutare nell’anticipare la diagnosi: il suo valore supera il cut-off (35 UI/ml) nel 50% delle pazienti con carcinoma ovarico stadio I e nel 90% di quelle con tumore a stadio avanzato e la specificità di questo marcatore aumenta se i dosaggi vengono fatti in maniera seriata

nel tempo. È comunque sempre bene tenere a mente che il CA125 può aumentare anche in altri tipi di condizioni e di tumori come tumore endometrio, tumore pancreas, tumore del colon-retto, PID, endometriosi. Vicino al CA125 è stato introdotto anche l'HE4 (che è solitamente iperespresso in caso di tumore) che assieme sembrano mostrare un miglioramento nell'efficacia diagnostica in presenza di una massa pelvica sospetta, con una sensibilità del 90%. È fondamentale, in caso di sospetto concreto, ricorrere alla laparoscopia per definire la diagnosi; donne in pre-menopausa con massa pelvica sospetta (dimensioni maggiori a 8-10cm, persistente, solida, relativamente fissa e a superficie irregolare) e donne in post-menopausa con massa annessiale complessa indipendentemente dalle sue dimensioni sono una indicazione alla laparoscopia. È consigliabile invece un atteggiamento di attesa quando siamo di fronte a cisti uniloculari di 8-10cm di diametro o meno e normali livelli seriali di CA125.

Sintomatologia

La sintomatologia del cancro ovarico è solitamente insidiosa, aspecifica, tardiva con segni riferibili alla pelvi, all'addome o se la donna è in pre-menopausa, ad alterazioni della mestruazione. Possiamo però individuare alcuni sintomi che si presentano più frequentemente in questo tipo di tumore che sono: dolore pelvico e/o addominale, segni urinari come la frequenza e l'urgenza della minzione, aumento di volume dell'addome, difficoltà a digerire, inappetenza e disturbi dell'alvo. Sono indicativi soprattutto se persistono 12 giorni al mese, durano da più di 3 mesi e son presenti da meno di 12 mesi. Il segno più importante e significativo per la diagnosi di cancro ovarico è rappresentato dal riscontro di una massa pelvica all'esplorazione ginecologica soprattutto se questa massa è solida, irregolare alla superficie e fissa (*Berek e Natarajan, 2007*).

Determinazione dello stadio

La stadiazione del tumore ovarico è importantissima dal momento che il trattamento si basa proprio sullo stadio della malattia. Il processo di stadiazione di questo tumore è chirurgico e si basa, secondo la classificazione FIGO, sull'esame clinico e sull'esplorazione chirurgica e deve prendere in considerazione

i reperti istologici, citologici, la presenza di ascite, la presenza di tumore sulla superficie della capsula, l'integrità o la rottura della capsula. Un errore assolutamente da evitare è quello di considerare un tumore allo stadio iniziale un tumore che apparentemente è limitato ad una o entrambe le ovaie, ma che in effetti, attraverso le due vie principali di diffusione caratteristiche di questa neoplasia, ha già dato metastasi all'omento, alla superficie sottodiaframmatica e/o alla capsula epatica e/o linfonodi retroperitoneali, soprattutto pelvici, paraortici, paracavali; si può ad esempio erroneamente considerare un tumore allo stadio I quando invece è allo stadio III e al quale è necessario riservare un trattamento chirurgico, chemioterapico e alle volte anche radioterapico che è ben più aggressivo di un trattamento solamente chirurgico che solitamente viene riservato allo stadio I. La stadiazione è quindi un processo estremamente importante e per essere considerata esaustiva deve prevedere dapprima un esame pelvico completo ma anche un esame del peritoneo parietale e viscerale dell'addome, dell'omento, la superficie epatica e quella sotto-diaframmatica oltre all'esclusione di metastasi linfonodali retroperitoneali. Deve essere esclusa anche la presenza di cellule maligne libere nel fluido peritoneale, nell'ascite o nel liquido di lavaggio del peritoneo (*Trimbos, Bolis, Pecorelli, 1994*).

Stadiazione laparotomica: La valutazione dello stadio di malattia del carcinoma ovarico può essere eseguita sia per via laparoscopica che per via laparotomica. Quando viene scelta la via laparotomica si dovrà effettuare una incisione mediana ampia, pubo-sovraombelicale, talora pubo-xifoidea. Aperto l'addome, anche se il tumore pare limitato ad una o ad entrambe le ovaie e ben capsulato, si deve prelevare l'eventuale fluido endoperitoneale presente ed in mancanza di questo eseguire un lavaggio peritoneale per l'esame citologico. Vanno iniettati circa 100cc di liquido (soluzione fisiologica), che debbono poi essere recuperati dal cul di sacco posteriore (Douglas), da ciascuna doccia paracolica, da ciascun emidiaframma. Il citologo, durante la operazione, è bene che comunichi all'operatore la risposta positiva o negativa per la presenza di cellule neoplastiche. Tutti i linfonodi indicati come sospetti alla TAC o dalla palpazione intraoperatoria devono essere asportati ed esaminati istologicamente. La linfadenectomia sistemica pelvica e lombo-aortica, dovrebbe far parte della stadiazione e del trattamento del carcinoma ovarico, anche se nel passato il problema del coinvolgimento linfonodale in questo tumore è stato sottovalutato (*Benedetti-Panici et al., 1992*). Nei tumori unilaterali la linfadenectomia si può eseguire solo dal lato del tumore (*Berek e Natarajan, 2007*). Sarà poi necessario prelevare e mandare a

biopsia ogni agglomerato di tessuto, anche se piccolissimo che possa rappresentare un sospetto di diffusione di malattia. Se non fossero presenti agglomerati tumorali visibili, è necessario fare delle biopsie random in numero elevato nelle aree più a rischio. Alla fine di queste procedure, circa 3 pazienti su 10 con cancro ovarico apparentemente limitato alla pelvi potranno avere malattia metastatica all'addome superiore o nei linfonodi retroperitoneali.

Prognosi

Complessivamente, ad oggi, la prognosi del tumore dell'ovaio è ancora molto sfavorevole poiché solo il 25%-35% delle pazienti allo stadio II, III e IV dopo adeguato trattamento completo sono ancora vive. Il tumore dell'ovaio è il tumore dei genitali femminili con la più elevata mortalità e quest'ultima è legata alla loro rapida proliferazione nella cavità peritoneale. Infatti molto spesso le pazienti muoiono per fenomeni occlusivi secondari a fenomeni come lo strozzamento e angolazioni multiple piuttosto che occlusione endoluminare. Altre pazienti invece muoiono per cachessia progressiva dovuta all'intensa domanda metabolica del tumore e/o coinvolgimento epatico o polmonare. In ogni caso, la prognosi è diversa da caso a caso e dipende da diversi fattori:

-lo *stadio*: esso viene stabilito dopo asportazione chirurgica della neoplasia e dopo una serie di biopsie che vengono effettuate durante l'intervento su omento, linfonodi pelvici e paraortici, eventuali masse sospette di peritoneo viscerale e parietale, su biopsie random-peritoneali, sulla superficie sottodiaframmatica, su quella epatica e dopo esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale o dell'ascite. Il SEER (*Kosary et al., 2012*) riporta una sopravvivenza relativa a 5 anni dell'89% per pazienti con malattia stadio I, del 45% per quelle con malattia allo stadio III, del 35% per quelle allo stadio IIIC e 18% con quelle con malattia allo stadio IV;

-*grado di differenziazione* (G1, G2, G3) delle cellule e delle strutture tumorali è un elemento di notevole importanza nel condizionare la prognosi. Infatti i tumori con grado di differenziazione basso (G3) hanno una evoluzione più rapida e più aggressiva. In termini di percentuali, i gradi 1 2 e 3 presentano rispettivamente una sopravvivenza di 92%, 85% e 79%. Le pazienti a stadio I A-B grado 1 hanno una

sopravvivenza del 97%, senza chemioterapia (*Heintz et al., 2006*). Ad oggi comunque, a causa della eterogeneità dei tumori e degli errori di valutazione, il valore del grado istologico come fattore prognostico indipendente non risulta ancora provato (*Berek et al., 2015*);

-tipo istologico: è controversa l'importanza del tipo istologico. È innegabile che esistono degli istotipi che portano con sé una prognosi migliore e cioè ad esempio il mucinoso e l'endometrioide rispetto ad altri che invece hanno una prognosi peggiore cioè lo sieroso. Il mucinoso però è bene ricordare che in stadio iniziale presenta una buona prognosi ed è di basso grado mentre in stadio avanzato le cose sono diverse, la prognosi diventa pessima. Per quanto riguarda l'istotipo a cellule chiare, storicamente si riteneva che avessero una prognosi peggiore rispetto ad altri istotipi mentre ad oggi questa convinzione pare essere stata smentita (*Seidman et al., 2010*). L'endometrioide invece in stadio avanzato ha una prognosi migliore del sieroso;

-presenza di vegetazioni tumorali sulla superficie esterna del tumore che favorisce la disseminazione ed è pertanto considerata un fattore peggiorativo della prognosi (tumore di superficie);

-positività dei linfonodi paraortici e/o pelvici è un fattore peggiorativo della prognosi e secondo la classificazione FIGO fa assegnare il tumore allo stadio IIIA;

-presenza di metastasi sottodiaframmatiche che sono visibili prima dell'operazione al controllo laparoscopico o nel corso della laparotomia se si è fatta un'ampia incisione e si illuminano le superfici sottodiaframmatiche con un tubo flessibile a fibre ottiche, hanno l'aspetto di piccoli noduli bianchi, talora disposti a spruzzo di calce e per lo più con un diametro di pochi millimetri; anche la capsula epatica di Glisson può presentare agglomerati tumorali;

-presenza di metastasi omentali fa classificare il tumore allo stadio III ed è quindi una cattiva prognosi;

-volume del tumore residuo dopo l'operazione. È d'obbligo indicare il tumore residuo o malattia residua dopo trattamento chirurgico. Questo dato è molto importante in tutte quelle situazioni in cui risulta difficile asportare tutta la massa macroscopicamente visibile (stadio IIB, IIC, III e IV). Lo scopo in questi casi è quello di lasciare agglomerati tumorali in scarso numero e con un diametro che non superi 0.5cm poiché il volume della malattia residua è direttamente correlato alla sopravvivenza.

Terapia chirurgica

Per quanto riguarda il tumore ovarico, qualunque sia il grado di diffusione della malattia, qualsiasi caso va sottoposto a terapia chirurgica (chiaramente se la condizione generale della paziente lo permette) (*Benjamin e Rubin, 1998; Chen e Berek, 2000; Heintz, 1998*). Lo scopo della chirurgia è quello di precisare in maniera dettagliata lo stadio della malattia in quella paziente e asportare tutto il tumore o, nei casi dove questo non fosse possibile, asportare la quantità massima di tumore in modo tale da lasciare la quantità minima di agglomerati con volume quanto più possibile ridotto. La chirurgia differisce rispetto allo stadio in cui dobbiamo intervenire: è differente infatti se ci troviamo di fronte ad uno stadio iniziale (I A,B,C) o avanzato (II, III, IV).

Terapia chirurgica stadio iniziale: L'intervento ideale è quello di ovariectomia bilaterale con isterectomia complementare associata alla stadiazione chirurgica completa. Grazie ad una stadiazione accurata possiamo distinguere il tumore a stadio iniziale in basso rischio e alto rischio e quindi decidere se quella paziente è meritevole di un trattamento adiuvante, sul tipo e sulla durata. Ovviamente il tipo di terapia e la radicalità deve tener conto del desiderio della donna di prole o meno; infatti, per pazienti che sono desiderose di prole e che sono state stadiate chirurgicamente e che presentano malattia confinata all'ovaio possiamo optare per un trattamento conservativo e risparmiare l'utero e l'ovaio non interessato da malattia (*Fruscio et al., 2013; Nam e Park, 2013*). Si tratta di una chirurgia "Fertility sparing" ed è proposta (*Park et al., 2008*) a pazienti in stadio I A-I C grado 1-2 senza che si verificassero recidive, mentre in pazienti con lo stesso stadio ma con basso grado di differenziazione (grado 3), trattate nello stesso modo chirurgicamente, hanno avuto una maggiore ricorrenza alla recidiva ed una minore sopravvivenza. La terapia adiuvante può essere evitata nelle pazienti che presentano stadio I grado 1-2 ma deve però essere proposta alle pazienti con un grado pari a 3. Le pazienti trattate con annessiectomia monolaterale vanno valutate attentamente nel corso del tempo con ecografia trans-vaginale e dosaggio sierico di CA125 e si consiglia il completamento dell'intervento con annessiectomia dell'ovaio rimasto e dell'utero quando la paziente ha esaudito il suo desiderio riproduttivo. Il trattamento migliore per la paziente con tumore ovarico in stadio iniziale, ove necessario, è la chemioterapia. Il tumore ovarico

invece, durante l'operazione chirurgica, va tolto interamente cercando di non romperlo. Per quanto riguarda l'omentectomia, questa è d'obbligo perché ci permette di esaminare istologicamente un tessuto nel quale talora sono presenti micrometastasi che sfuggono visivamente al medico operatore. Esiste inoltre una possibilità di circa il 10% dei casi che i linfonodi pelvici e paraortici siano positivi, il tal caso parleremmo di stadio III. È necessario fare linfadenectomia pelvica e paraortica selettiva, limitata ai linfonodi sospetti quindi ingrossati o palpabili anche se sicuramente la linfadenectomia è migliore se effettuata sistematicamente su tutta la stazione linfonodale. Considerando il drenaggio linfatico delle ovaie, la rimozione dei linfonodi paraortici è la più importante. È stato dimostrato che la positività dei linfonodi nelle pazienti con cancro ovarico di tutti gli stadi FIGO varia dal 25% al 53% e la maggior parte dei linfonodi positivi si trovano in sede paraortica alta o interaortocavale (*DuBois et al., 2010*). In uno studio (*Maggioni et al., 2006*) le pazienti con cancro ovarico iniziale (I e II) sottoposte a linfadenectomia selettiva presentavano una positività linfonodale del 9%, mentre quelle che avevano avuto linfadenectomia sistematica una positività linfonodale del 22%. È stato inoltre valutato che nei tumori mucinosi la quota di linfonodi positivi è veramente bassa, ragion per cui la linfadenectomia potrebbe essere omessa (*Schmeler et al., 2010*). Anche la appendicectomia è consigliabile, specialmente se il tumore è localizzato nella emipelvi di destra o se l'appendice è ingrossata o si tratta di un tumore mucinoso (*Fawzi, Monaghan et al., 1997*). È fondamentale eseguire delle biopsie multiple peritoneali (random) nelle zone a maggior rischio di micrometastasi (peritoneo pelvico, docce paracoliche, peritoneo diaframmatico).

Terapia chirurgica stadio avanzato: Il trattamento del cancro ovarico a stadio avanzato prevede inizialmente una chirurgia di tipo citoreducente seguita da chemioterapia. L'intento della chirurgia è quello di rimuovere tutto il tumore positivo e, ove possibile, anche tutta la malattia metastatica: questo tipo di intervento si definisce "debulking". Lo scopo della chirurgia è quello di rimuovere tutte le grandi masse tumorali e quindi favorire una migliore penetrazione degli agenti chemioterapici, andando ad eliminare le aree poco vascolarizzate e poco ossigenate oltre che, naturalmente, andare ad eliminare piccoli foci di chemioresistenza. Se però non fosse possibile eliminare tutta la massa, sia tumorale primitiva che metastatica, è comunque auspicabile intervenire andando a ridurre quanto più possibile la quantità di noduli tumorali (*Berek, Friedlander e Hacker, 2015*). Oggigiorno, per ottenere una riduzione ottimale, è

necessario ridurre la dimensione della malattia al di sotto di 0.5 centimetri anche se comunque è bene ricordare che l'obiettivo primario della chirurgia citoriduttiva rimane comunque quello di rimozione totale del tumore. È stato infatti dimostrato da numerosi studi che il diametro della malattia residua è direttamente proporzionale alla risposta, alla sopravvivenza libera da malattia e anche la sopravvivenza complessiva; infatti, le pazienti in cui la malattia è stata portata a malattia assente (solo microscopica) dopo la chirurgia hanno la una sopravvivenza migliore (il 60% di loro è vivo a 5 anni) rispetto alle pazienti che non hanno ottenuto una riduzione completa (solo il 20% di loro è vivo a 5 anni). È chiaro che la possibilità di reseccabilità totale della malattia metastatica dipende dalla localizzazione (*Berek e Natarjan, 2007*); è infatti difficile arrivare a pulire completamente zone difficili come nel caso in cui la malattia interessi il diaframma, il parenchima epatico, la base mesenterica del piccolo intestino oppure la porta hepatis. La TAC e la risonanza magnetica hanno a questo scopo una scarsa accuratezza < al 34%. Anche la PET ha un limitato valore predittivo positivo (*Hynninen et al., 2012*). Viene da sé quindi che patologia estesa all'addome superiore o che coinvolge il mesentere tende ad ottenere solamente un beneficio limitato dalla chirurgia di debulking ed infatti non vengono debalcate in maniera ottimale. Per poter giudicare la reseccabilità del tumore in pazienti che presentano una malattia molto estesa viene solitamente utilizzata la laparoscopia (*Vergote, 2005; Angioli et al., 2006*); in questa ottica le pazienti giudicate non idonee per una citoriduzione ottimale dovrebbero eseguire una chemioterapia preoperatoria seguita poi la chirurgia citoriduttiva e quindi ulteriore chemioterapia. Sono stati condotti diversi studi un europeo (*van der Burg et al 1995*) e l'altro americano (*Rose et al 2004*) che hanno dato con questo tipo di chirurgia di intervallo risultati diversi. Nello studio europeo, il quale ha preso in considerazione le pazienti non citoridotte in maniera ottimale nel corso del primo intervento, la chirurgia di intervallo dopo tre cicli di chemioterapia con cisplatino e ciclofosfamide, determinava un beneficio in termini di sopravvivenza. Più recentemente (*Kehoe et al., 2013*) sono stati presentati i risultati dello studio CHORUS che ha dato risultati simili a quelli dello studio EORTC. Nello studio americano che ha preso in considerazione pazienti trattate già nel primo intervento in maniera molto aggressiva, la chirurgia di intervallo dopo tre cicli di chemioterapia con cisplatino e taxolo non ha dato alcun beneficio. Alla luce di questi risultati controversi va ribadito che fare il massimo sforzo chirurgico già nel corso del primo intervento deve essere considerato lo standard del trattamento, riservando la chirurgia di intervallo dopo

chemioterapia adiuvante alle pazienti che, al momento della presentazione, non sono idonee per una buona citoriduzione e a quelle sottoposte a chirurgia sub-ottimale in altra sede. Un altro fattore che condiziona l'efficacia della chirurgia citoriduttiva nell'influenzare la sopravvivenza è legato alle dimensioni della malattia metastatica prima della chirurgia, probabilmente perché nelle masse tumorali più voluminose sono presenti cloni cellulari resistenti. Dal punto di vista pratico, dopo avere aperto la cavità addominale mediante un'incisione xifo-ombelico-pubica si procede, dopo avere aspirato l'eventuale liquido ascitico, all'esplorazione della cavità addominale e del retroperitoneo per valutare l'estensione della malattia e la possibilità di arrivare ad una sua cito riduzione ottimale (malattia residua < 0.5cm). Qualora si giudicasse non possibile arrivare ad ottenere questo risultato, la decisione più utile per la paziente è quella di praticare delle biopsie della massa tumorale e chiudere l'addome. Se, al contrario, la malattia è ritenuta debalkabile in modo ottimale bisogna iniziare l'intervento dalla parte alta dell'addome procedendo per primo all'omentectomia. Nel cancro epiteliale dell'ovaio a stadio avanzato l'omento è spesso massivamente infiltrato dal tumore fino a formare una massa dura (omental cake). L'asportazione dell'omento facilita l'impacchettamento dell'intestino fuori dalla pelvi e riduce spesso la quantità di ascite prodotta. Dal punto di vista tecnico, un buon approccio per la rimozione dell'omento consiste nell'iniziare dal suo attaccamento posteriore inferiore al colon trasverso. Questo approccio permette l'accesso al sacco di Lesser e facilita l'omentectomia totale. Talora l'interessamento del legamento gastrocolico può estendersi all'ilo della milza e alla flessura splenica del colon a sinistra, alla capsula del fegato e alla flessura epatica del colon a destra. Di solito il tumore non invade il parenchima del fegato e della milza per cui tra il tumore e questi organi può essere trovato un piano di clivaggio. Tuttavia, in taluni casi, si potrà rendere necessario eseguire una splenectomia per poter eliminare tutta la malattia omentale. Dopo aver collocato l'intestino fuori dalla pelvi, si procede all'apertura del retro peritoneo pelvico e quindi all'identificazione degli ureteri e alla preparazione delle fosse. Il tumore pelvico deve essere rimosso per via retroperitoneale. Qualora la malattia coinvolga all'intestino pelvico, questo deve essere rimosso "en bloc" con gli altri organi genitali (utero ed annessi). Va tenuto presente che, poiché il tumore non tende ad invadere la parete dell'intestino e della vescica, di solito è possibile rimuovere il tumore pelvico senza dover procedere a resezione intestinale o della vescica. Dopo la rimozione dell'omento e della malattia pelvica, si procede all'asportazione dell'eventuale residua malattia sul piccolo intestino, nei linfonodi e

sulle superfici peritoneali. Le grosse masse tumorali sulla superficie peritoneale o del diaframma devono essere rimosse specie se si tratta di masse isolate e/o se la loro rimozione permette di ottenere una citoriduzione ottimale.

Per quanto riguarda i linfonodi , negli stadi avanzati (III-IV) l'incidenza di metastasi linfonodali è tutti i morti del 13% nei soli linfonodi pelvici, del 17% nei soli linfonodi aortici e del 30 5% nelle due sedi, pelvica ed aortica. Malgrado l'elevata prevalenza dell'interessamento linfonodale, il comportamento terapeutico nel corso di un intervento di debulking per quanto riguarda i linfonodi è ancora piuttosto incerto. In uno studio randomizzato (Benedetti Panici et al., 2005) su pazienti con malattia allo stadio IIIB e IIIC ottimamente debulkate (residuo di malattia < 1 cm), assegnate a random ad essere sottoposte a linfoadenectomia pelvica e lombo-ortica sistematica oppure alla sola asportazione dei linfonodi ingrossati, ha messo in evidenza che le pazienti sottoposte a linfoadenectomia sistematica avevano una sopravvivenza libera da malattia superiore (7 mesi), mentre non vi era una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza complessiva. La linfoadenectomia sistematica quindi riduce la quota di recidive. Le donne sottoposte a linfoadenectomia sistematica hanno una più alta incidenza di complicazioni post operatorie (linfedema e linfocisti). È evidente quindi che l'esecuzione della linfoadenectomia sistematica presenta vantaggi e svantaggi nelle pazienti con carcinoma ovarico iniziale e avanzato . Pertanto la scelta di eseguire questo tempio chirurgico deve essere attentamente valutata e discussa con la paziente. Ad oggi, comunque, non vi sono prove convincenti che la linfoadenectomia sistematica ha un beneficio terapeutico in termini di sopravvivenza nel cancro ovarico avanzato. I dati attuali della letteratura dimostrano che la linfoadenectomia sistematica pelvica e lomboaortica potrebbe essere terapeuticamente utile solo nelle pazienti che sono state prima ottimamente debulkate a malattia residua microscopica (DuBois et al., 2006). Quando la citoriduzione non riesce ad essere ottimale (malattia residua > 0.5cm) si può ricorrere alla cosiddetta “chirurgia di intervallo” che viene eseguita in questi casi dopo tre cicli di chemioterapia con cisplatino. Alla fine dell'intervento occorre sempre precisare l'entità della malattia residua (Rm) dopo l'operazione, indicando secondo le varie eventualità:

-assenza di malattia residua;

-malattia residua < a 0.5cm;

- malattia residua tra 0.5 e 1cm;
- malattia residua tra 1 e 2cm;
- malattia residua fino a 5cm;
- malattia residua superiore a 5 cm.

Occorre naturalmente anche indicare l'esatta ubicazione degli aggregati neoplastici rimasti e, ovviamente, il loro numero.

Terapia medica

Chemioterapia

Malattia stadio iniziale: Per quanto riguarda il tumore epiteliale dell'ovaio la chemioterapia rappresenta una parte integrante del percorso di cura. In seguito a trattamento chirurgico, quasi tutte le donne affette da cancro dell'ovaio dovranno sottoporsi ad un trattamento chemioterapico adiuvante; solamente le pazienti al I stadio a-b, grado G1 ottimamente stadiato, non verranno sottoposte a questo trattamento poiché non sono stati dimostrati benefici in termini di sopravvivenza (*Guthrie et al., 1984; Yung 1990; Colombo et al 1994*). Al contrario, le pazienti a stadio iniziale (I) ad alto rischio (scarsa differenziazione, presenza di cellule atipiche nel liquido ascitico o nel liquido di lavaggio, rottura della capsula), verranno sottoposte a chemioterapia adiuvante. I risultati di due trials più numerosi e più recenti sull'argomento cioè l'ICON1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1) (*Colombo et al., 2003*) e l'ACTION (Adjuvant ChemioTherapy In Ovarian Neoplasm) (*Trimbos et al., 2003*), combinati insieme, hanno dimostrato che una chemioterapia a base di platino migliora significativamente la sopravvivenza a 5 anni e la sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con cancro dell'ovaio a stadio iniziale. In generale, i risultati di questi due studi, oltre a ribadire l'importanza della stadiazione chirurgica nel cancro ovarico a stadio apparentemente iniziale, confermano che queste pazienti, a parte quelle allo stadio I a e b G1, possono beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante soprattutto se non sono state studiate in

maniera precisa (*Bhoola e Hoskins 2006*). I risultati di ICON1 e ACTION sono stati poi confermati da altri studi (*Uyar e Rose 2006, Donato et al 2006*).

Per quanto riguarda il tipo di farmaci utilizzati oggi viene prescritto un regime a base di carboplatino e taxolo in combinazione (taxolo 175 mg/m² per infusione in tre ore + carboplatino AUC 5-6 ogni tre settimane) o carboplatino in monochemioterapia (AUC 5-6) ogni tre settimane. Ancora non è stato stabilito se il numero di cicli più idoneo sia di tre o di sei. I carcinomi a cellule chiare, che dobbiamo considerare in totalità di alto grado, tradizionalmente sono sempre stati trattati con chemioterapia adiuvante ed è possibile che l'aggiunta della radioterapia possa migliorare la prognosi. È inoltre possibile che in alcuni casi di carcinoma a cellule chiare allo stadio IA sia sufficiente l'osservazione (*Takada et al., 2012*).

Malattia in stadio avanzato: La chirurgia nelle pazienti con malattia avanzata raramente è curativa, anche nelle donne che non presentano malattia residua. E perciò fondamentale sottoporre queste pazienti, dopo la chirurgia, ad un trattamento chemioterapico adiuvante. Attualmente viene proposto un regime di combinazione tra platino e taxolo che ha dimostrato di agire molto meglio rispetto ad un regime monoterapico. Purtroppo però dobbiamo ricordare che il 75% delle pazienti che presenta una malattia avanzata presenterà una recidiva e morirà per questa malattia (*Bhoola e Hoskins 2006*). L'efficacia del cisplatino e del carboplatino in combinazione con altri chemioterapici è stata dimostrata alla fine degli anni 1980 (*Neijt et al., 1984; Omura et al., 1986*). Invece nella seconda metà degli anni 1990 è stato introdotto nella pratica clinica, dimostrata la sua grande efficacia, il taxolo. Il regime attualmente più efficace è formato da platino – taxolo ed in particolare il carboplatino (derivato di seconda generazione del cisplatino) a parità di efficacia e sopravvivenza del suo precedente è meglio tollerato soprattutto per quanto riguarda gli effetti gastrointestinali. È indicato utilizzare nelle pazienti con età avanzata (>75 anni) o con PS (performance status) ECOG>2 o con ipersensibilità al taxolo o con controindicazioni all'uso della chemioterapia solamente il carboplatino ripetuto ogni tre settimane (*Raspagliesi et al., 2007*). Recentemente, in seguito a studi fatti sulla mammella e grazie ai dati ottenuti, pare che il taxolo settimanale sia più efficace del taxolo ogni tre settimane anche se il taxolo settimanale sembra essere più mielotossico. Il trattamento del cancro ovarico però a causa della scarsa conoscenza dei fenomeni

biologici alla base della malattia e di quelli alla base della risposta alla terapia medica lo rendono ancora migliorabile (*Pecorelli et al., 2006*). Ad oggi ci sono diverse tecniche che possiamo attuare per far fronte a queste problematiche e cioè:

1. aggiunta di un terzo agente chemioterapico o biologico al regime standard platino-taxolo;
2. confronto del regime standard platino-taxolo con regimi singoli a base di platino o carboplatino o taxolo;
3. incorporazione nel regime standard carboplatino-taxolo di nuovi agenti chemioterapici (gemcitabina, topotecan, doxorubicina liposomiale).

Il regime di trattamento carboplatino-taxolo deve rimanere il trattamento standard; In particolare è stata dimostrata una maggiore efficacia di questa combinazione utilizzando il taxolo settimanale, associato al carboplatino in bolo.

Per migliorare i risultati è stata poi introdotta la somministrazione del platino per via intraperitoneale, grazie alla quale è possibile portare a contatto diretto con il tumore dosi di farmaco circa 10 volte superiori a quelle somministrate per via sistemica, e per un tempi più lunghi. Nonostante ci siano ottimi risultati ottenuti dalla chemioterapia intraperitoneale, il suo ruolo è ancora controverso (dose ottimale dei farmaci, momento ottimale di somministrazione, numero ottimale dei cicli, ecc). Perciò la decisione di proporre questo tipo di terapia va individualizzato nel singolo paziente.

Volendo riassumere il trattamento del cancro ovarico nel paziente in stadio avanzato è possibile affermare:

-il regime standard è rappresentato dalla combinazione di carboplatino (AUC 5-6) e paclitaxolo (175 mg/m²) ogni tre ore ogni tre settimane per sei cicli;

-nelle pazienti che non tollerano questa combinazione si sceglie il carboplatino (AUC 5-6) ogni tre settimane per sei cicli;

-nelle pazienti con ipersensibilità al taxolo, questo può essere sostituito con un farmaco alternativo: docetaxolo, topotecan, gemcitabina o doxorubicina liposomiale;

-nelle pazienti che non toglieranno il trattamento chemioterapico per via intravenosa, si può ricorrere alla via orale con un agente alchilante o con etoposide orale.

I tumori a cellule chiare e i tumori a stadio avanzato hanno una prognosi peggiore rispetto a quella degli altri tipi istologici, probabilmente a causa della loro bassa sensibilità alla chemioterapia citotossica standard. Tuttavia pochi dati suggeriscono quali trattamenti possono essere efficaci nei confronti di questi tumori. In uno studio giapponese (*Takakura et al., 2010*) donne con carcinoma ovarico a cellule chiare a stadio avanzato trattate in prima linea con carboplatino e irinotecan avevano qualche vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto a quelle trattate con il regime standard.

Radioterapia

Nel trattamento del carcinoma ovarico a stadio iniziale è stata utilizzata anche la radioterapia, sia sotto forma di radio colloide (32P) che di radioterapia addominale a campi larghi. Nel primo caso il razionale si basa sul fatto che, essendo quella transcelomica la via principale di disseminazione del cancro ovarico, la instillazione intraperitoneale di un radio-colloide, capace di liberare dosi elevate di radiazioni a livello della superficie peritoneale, potrebbe essere attrattiva ed efficace. Il problema è che la distribuzione della dose a livello peritoneale è molto variabile ed imprevedibile; inoltre la penetrazione di dosi efficaci non supera i 2-3mm in profondità; infine la dose che arriva ai linfonodi e al retroperitoneo o noduli di diametro maggiore di 2mm è trascurabile. Un'alternativa alla chemioterapia di combinazione in prima linea è rappresentata dalla WAR (Whole Abdominal Radiotherapy) che viene utilizzata da alcuni centri in Canada su pazienti senza malattia residua nell'addome superiore dopo citoreduzione. Uno studio (*Thomas, 1994*) ha reso chiaro che la WAR è più efficace del chlorambucil. È stato dimostrato che nonostante sia in grado di ridurre le recidive pelviche, la WAR non ha alcun impatto sulla quota complessiva di recidive o sulla sopravvivenza. Uno studio (*Chiara et al., 1994*) ha dimostrato la superiorità di una chemioterapia a base di platino sulla radioterapia (WAR), che è gravata da una importante quota di complicazioni tardive (ostruzione intestinale). La radioterapia è stata anche utilizzata nella terapia di consolidamento dopo chemioterapia. In generale gli studi condotti (*Bruzzone et al., 1990*; *Sorbe et al., 2003*) sulla WAR dopo chemioterapia hanno riportato una elevata quota di complicazioni a fronte di un'assenza di evidenti benefici (*Berek et al., 2010*). Dopo che sono stati pubblicati dei risultati di

uno studio (*Swerton et al., 2011*) che suggeriscono che la WAR può dare un beneficio in termini di sopravvivenza (40% di riduzione della malattia complessiva in pazienti con tumori a cellule chiare, endometrioidi e mucinosi). quando aggiunta alla chemioterapia, particolarmente nei cancro a basso stadio, di tipo istologico non sieroso, si è registrata una ripresa di interesse per le WAR. Lo stesso gruppo (*Hoskins et al., 2012*) in pazienti con cancro a cellule chiare stadio 1 e 2 trattate con radioterapia o con la chemioterapia ha evidenziato una sopravvivenza a 5 anni libera da malattia del 25% con la chemioterapia e dell'81% con la radioterapia. Pertanto oggi pazienti selezionate con cancro a cellule chiare ed endometrioide a rischio di recidiva locale è opportuno prendere in considerazione l'aggiunta della radioterapia (Berek, Friedlander e Hacker, 2015).

Chemioterapia neoadiuvante

In quei casi particolarmente avanzati di malattia (malattia ritenuta inoperabile grazie ai risultati dell'imaging, pazienti che hanno un alto rischio chirurgico, enormi metastasi pelviche, patologia allo stadio IV) qualcuno (*Schwartz et al., 1999*) suggerisce di proporre una terapia neoadiuvante prima della chirurgia citoreducente. Questa scelta offre la possibilità di ridurre la malattia metastatica, soprattutto a livello pleurico polmonare, e di andare a ridurre anche la morbidità postoperatoria (*Uyar e Rose, 2006*). È stato dimostrato, anche se accompagnato da diverse critiche in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza complessiva, che in quelle pazienti che presentano malattia molto estesa, la chemioterapia neoadiuvante rappresenta una buona scelta. È bene però ricordare che le pazienti giovani devono essere preferibilmente sottoposte a chirurgia citoreducente con l'obiettivo di asportare tutta la malattia.

Chemioterapia di consolidamento

È stato visto che la maggior parte delle pazienti con cancro dell'ovaio in stadio avanzato dopo una chemioterapia di prima linea purtroppo reciderà e quindi è fondamentale somministrare loro quella che viene definita una terapia di consolidamento. Sono stati effettuati diversi studi: in quello di *Markman et al. (2003)* sono stati somministrati alle pazienti, dopo una terapia con platino e taxolo per sei cicli, ulteriori 3 o 12 cicli di taxolo. Queste pazienti hanno avuto un aumento della sopravvivenza libera da progressione ma non ci sono stati miglioramenti in termini di sopravvivenza. In un altro studio

randomizzato (*Pfisterer et al., 2003; De Placido et al., 2004*) a pazienti a cui sono stati somministrati carboplatino e taxolo, sono stati somministrati altri quattro cicli di topotecan senza differenze in termini di sopravvivenza complessiva e in termini di sopravvivenza libera da progressione. Un altro trial randomizzato ancora (*Piccart et al., 2003*), ha impiegato cisplatino intraperitoneale come consolidamento e non ha visto benefici sempre in termini di sopravvivenza complessiva e di sopravvivenza libera da progressione. Sono stati utilizzati anche farmaci biologici come anticorpi monoclonali e anche trattamenti radioterapici con fosforo 32 intraperitoneale ma ancora non ci sono risultati promettenti; solamente l'utilizzo di bevacizumab e di altri modulatori del VEGF-R stanno dando risultati incoraggianti.

Terapia ormonale

Esiste anche la possibilità, per quanto riguarda il tumore dell'ovaio, di utilizzare la terapia ormonale. L'ovaio è un organo endocrino ed esprime recettori per gli estrogeni e per il progesterone ed infatti sono stati proposti trattamenti ormonali con progestinici, antiestrogeni, analoghe del Gn-Rh ma la risposta generalmente è molto bassa (*Zheng et al., 2007*). L'utilizzo della terapia ormonale non porta a beneficio in termini di sopravvivenza complessiva né sopravvivenza libera da malattia (*Fleming et al., 2009*).

Immunoterapia

È stata percorsa anche la possibilità di associare al regime carboplatino/paclitaxel l'interferone gamma in pazienti con cancro ovarico in stadio avanzato ma non sono stati dimostrati miglioramenti in termini di sopravvivenza, piuttosto è stato notato un aumento degli effetti collaterali (*Alberts et al., 2008*). Si è provato l'utilizzo di un anticorpo monoclonale diretto verso il CA125 ma senza grandi risultati (*Berek et al., 2008*); solamente un miglioramento del controllo della malattia intraperitoneale che però veniva controbilanciato da un aumento della malattia extraperitoneale (*Oei et al., 2007*).

Follow-up

Le linee guida del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ci dicono che il follow-up nelle pazienti che raggiungono una completa remissione clinica della malattia devono sottoporsi, per i primi due anni, ad un esame clinico ogni 2-4 mesi; per i successivi tre anni invece si dovranno sottoporre ogni

3-6 mesi; infine, dopo 5 anni, ogni anno. All'esame clinico vanno associati i dosaggi del CA125 oltre che di altri marcatori tumorali (HE4) e l'imaging (TC torace, TC/RMN addome). Diversamente rispetto a quello che accade durante la procedura di screening, nel follow-up un rialzo del CA125 correla molto bene con la recidiva, soprattutto per il tumore sieroso dell'ovaio. Il rialzo del marcatore CA125 solitamente precede la recidiva fino a sei mesi e il tumore ovarico recidivato non è purtroppo curabile e ancora non è chiaro se la diagnosi precoce di recidiva possa migliorare la sopravvivenza della paziente; è stato dimostrato da alcuni studi che il trattamento precoce di queste pazienti non impatta sulla sopravvivenza. I livelli del marcatore CA125 divengono molto bassi dopo il trattamento chirurgico citoriduttivo e durante i primi due-tre cicli di chemioterapia. È bene ricordare però che i livelli del CA125 al di sopra di 35U/ml sono molto utili nell'anticipare la malattia ma purtroppo valori al di sotto di questo valore non ci escludono la ripresa di malattia. Il CA125 oltre che aiutarci nel predire la recidiva, ci aiuta anche nel valutare la risposta alla terapia visto che i valori correlano con la risposta alla terapia; ad esempio se i livelli di CA125 dopo 3 cicli di trattamento non si abbassano, possiamo parlare di "persistenza di malattia" e se addirittura i livelli salgono, la terapia va interrotta per inefficacia. Oltre al CA125 nel monitoraggio del carcinoma ovarico è stato utilizzato anche il marcatore HE4 che addirittura ha dimostrato di elevarsi in caso di recidiva prima del CA125. Tra le varie tecniche di imaging che abbiamo a disposizione la PET sembra essere quella più efficace nel scoprire il cancro ovarico recidivante. Altre tecniche come la TC invece non sono molto efficaci: essa ci può aiutare nel rilevare la ascite ma molto spesso non vede la presenza di metastasi omentali anche molto voluminose. Per entrambe le tecniche esiste una quota abbastanza elevata di falsi negativi: per la TAC ne abbiamo circa 45% mentre per la PET la quota è superiore (*Kurokawa et al., 2002*). È sempre comunque preferibile abbinare TAC e PET nella diagnosi di recidiva. Il follow-up nella paziente asintomatica tramite metodologia imaging deve essere individualizzato; è vero che ad oggi esiste un enorme progresso per quanto riguarda la modalità di imaging ma ancora tutto oggi monitorare una donna è molto difficile. Quindi posso dire che è doveroso monitorare una donna operata per cancro all'ovaio tramite imaging e bio-marcatori ma ancora non possiamo considerare i metodi che abbiamo a disposizione sufficienti per individuare una recidiva precocemente. È attuale argomento di discussione l'interrogarsi se un secondo controllo laparotomico o laparoscopico post operatorio e post chemioterapico di prima linea (riservato a pazienti senza evidenza

clinica di malattia) (*Hensley et al., 2003*) possa essere utile o necessario. L'esperienza clinica ha dimostrato che questo secondo intervento ha un valore diagnostico e ci informa se la risposta al trattamento è stata completa o parziale; nel caso però in cui il tumore sia rimasto stazionario o addirittura sia andato in progressione durante la chemioterapia, il secondo intervento diagnostico e ablativo risulta solamente inutile e dannoso. Allo stato attuale delle cose il 50% delle risposte che clinicamente appare completo è invece parziale ed è noto che non esistono terapie di seconda linea né chemioterapiche né radioterapiche valide. Anche per quelle pazienti che al secondo intervento risultano negative per malattia esiste una percentuale di recidiva da 30 a 60 % a 5 anni (*Bolis et al., 1996*) che è maggiore nelle pazienti con tumore scarsamente differenziato; in particolare pazienti con stadio I-II al secondo intervento risultano negative nell'85-95% dei casi in stadio I e nel 70-80% dei casi in stadio II, mentre pazienti allo stadio III operate e trattate con cisplatino e taxolo la quantità di pazienti negative dopo secondo intervento varia da 45 a 50% (*Colombo et al., 1996*). È chiaro che pazienti che al secondo intervento risultano negative per malattia hanno comunque una prognosi migliore. Volendo quindi riassumere, di fronte a pazienti con secondo intervento positivo sappiamo che non abbiamo grandi armi a disposizione poiché con chemioterapia di seconda linea abbiamo scarsi benefici ma è vero anche che di fronte a pazienti con secondo intervento negativo non possiamo ritenerci al sicuro anzi; vengono infatti proposte chemioterapia di consolidamento e radioterapia addomino-pelvica.

Per eseguire correttamente un secondo intervento devono essere seguite meticolosamente le seguenti regole:

- ampia apertura dell'addome con incisione pubo-sovraombelicale se si sceglie la via laparotomica;
- lavaggi peritoneali differenziati nelle zone a maggior rischio di metastizzazione (peritoneo sottodiaframmatico, docce paracoliche, peritoneo pelvico);
- visualizzazione della cupola diaframmatica con biopsia o prelievo, della superficie epatica e palpazione del fegato;
- ispezione e palpazione dell'intestino e del meso;
- biopsia di ogni area aderenziale o sospetta;
- biopsie multiple delle aree dove era presente la malattia residua dopo la prima laparotomia;

- biopsie random ove con maggiore frequenza si reperiscono le recidive;
- palpazione dei linfonodi retroperitoneali e asportazione di quel ingrossati o sospetti.

Dal momento che il secondo intervento non ha ad oggi dimostrato di influenzare la sopravvivenza delle pazienti e nemmeno ci permette di considerare le pazienti negative guarite, questa procedura viene riservata a pazienti facenti parte di particolari trials clinici e terapeutici.

Complicazioni

Nella pratica clinica le complicazioni più frequenti sono rappresentate da metastasi pleuriche, ostruzioni intestinali, ascite e idrotorace il quale può richiedere un drenaggio continuo tramite paracentesi o toracentesi. Purtroppo, quando una donna si presenta da noi con metastasi pleuriche questo è sinonimo di malattia incurabile e molte volte si procede direttamente con la terapia palliativa, vista la elevata mortalità associata. Per quanto riguarda l'idrotorace, tutte quelle pazienti che tendono a presentarlo in maniera recidiva si va ad applicare un catetere permanente, anche se esiste una piccola percentuale di infezione che però è lungamente superata dal beneficio apportato. L'ascite invece è più problematica da trattare poiché non abbiamo a nostra disposizione grandi armi e si tende a trattarla con un catetere permanente piuttosto che paracentesi periodica. Frequentemente nelle donne con cancro ovarico in stadio avanzato si presenta il quadro clinico di ostruzione intestinale che può essere trattata in modo chirurgico laddove la paziente si trovi nel periodo di esordio della malattia, ma nelle pazienti recidivanti con una malattia molto estesa a livello addominale è difficile proporre l'operazione chirurgica e quindi laddove non possibile intervenire chirurgicamente si opta per una gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) che aiuta la paziente a livello sintomatologico. Esiste anche un'altra possibilità se l'opzione chirurgica non è praticabile che consiste nel inserire, tramite tecniche radiologiche o endoscopiche, dei tubi metallici

flessibili che si auto-espandono (controindicato nelle pazienti con ostruzioni multiple e carcinomatosi peritoneale).

Sopravvivenza

La chemioterapia ha sicuramente un ruolo primario nella sopravvivenza delle pazienti affetti da cancro dell'ovaio tanto che ha prolungato la sopravvivenza fino a 5-10 anni. In generale, si assiste ad un miglioramento molto significativo della sopravvivenza per tutti gli stadi. Per le pazienti in stadio IA la sopravvivenza a 5 anni è dell' 89,6%, dell' 86,1% allo stadio IB e dell' 83,4% all'IC. Per quanto riguarda il secondo stadio la sopravvivenza è del 70.7% allo stadio IIA, del 65.5% al IIB e del 71.4% al IIC. Per il terzo stadio invece la sopravvivenza è di 46.7% al IIIA, 41.5% al IIIB e 32.5% al IIIC. Al IV stadio la sopravvivenza è del 18.6% (*Heintz et al., 2006*). In relazione invece al grado di differenziazione la sopravvivenza a 5 anni per gli stadi iniziali (I-II) è approssimativamente del 90.3% per il grado 1 mentre è del 79.7% per il grado 2 e del 75% per il grado 3. Invece la sopravvivenza a 5 anni negli stadi avanzati (III-IV) è per il grado 1 57.2%, per il grado 2 del 31% e per il grado 3 del 28.5%.

Infine considerando tutti gli stadi la sopravvivenza a 5 anni è migliore per le pazienti che hanno meno di 50 anni rispetto a quelle con più di 50 anni (40% vs 15%); le pazienti con indice di Karnofsky (K1) basso (inferiore a 70) hanno una sopravvivenza più bassa di quelle con K1 superiore a 70.

Capitolo 2

Introduzione

Il carcinoma ovarico rappresenta il 5% dei tumori dell'apparato genitale femminile e la prima causa di morte nelle donne tra tutti i tipi di tumori ginecologici (*AIOM, 2018*). La diagnosi viene nella maggior parte dei casi eseguita in fase avanzata (stadi III e IV), dal momento che tale tumore diventa sintomatico tardivamente e con una sintomatologia molto aspecifica. Il principale cardine terapeutico rimane la chirurgia citoriduttiva che ha lo scopo di asportare quanta più massa tumorale possibile, seguita poi da un trattamento medico adiuvante chemioterapico (*AIOM, 2018*). Nel caso in cui non fosse possibile asportare completamente tutta la massa tumorale visibile (complete cytoreductive surgery), l'obiettivo terapeutico della chirurgia è comunque quello di lasciare un residuo macroscopico tumorale minore di 1 cm (optimal cytoreductive surgery); soltanto queste due opzioni sembrano aumentare la possibilità di sopravvivenza della paziente (*AIOM, 2018*).

Considerando l'elevata frequenza di diffusione massiva intraddominale di malattia e le potenziali complicanze intraoperatorie e postoperatorie di interventi chirurgici molto estesi, è fondamentale valutare prima della chirurgia le possibilità di ottenere una eradicazione macroscopica totale della malattia, anche in relazione alle condizioni cliniche generali delle pazienti (*Llueca, 2018*). Le pazienti che non risultano candidabili ad un intervento di chirurgia citoriduttiva primaria (primary debulking surgery) dovrebbero essere indirizzate a chemioterapia neoadiuvante con successiva rivalutazione per chirurgia di intervallo ai fini di debulking chirurgico.

Al momento attuale sono state proposte diverse modalità per predire l'eleggibilità della paziente a chirurgia citoriduttiva primaria con possibilità di residuo tumorale assente o microscopico, che prevedono sia esami strumentali come la tomografia computerizzata che valutazioni chirurgiche come la laparoscopia diagnostica o la laparotomia esplorativa; non esistono chiare evidenze in letteratura circa la superiorità di una tecnica rispetto all'altra e il miglior approccio diagnostico non è stato ancora del tutto definito (*Llueca, 2018*).

Il Peritoneal Cancer Index (PCI) è un indice che permette di quantificare la malattia localizzata a livello intraddominale, assegnando un punteggio da 0 a 3 in 13 regioni addomino-pelviche ed è generalmente

calcolato durante un intervento chirurgico esplorativo, anche se ci sono alcune evidenze in letteratura riguardo la sua determinazione mediante esami strumentali (*Ahmed, 2019*).

L'obiettivo di questa ricerca è quindi quello di definire l'efficacia del PCI radiologico nel predire l'eleggibilità per chirurgia di debulking e il rischio di chirurgia subottimale nelle pazienti con sospetto carcinoma ovarico, sia in termini di "primary debulking surgery" che di chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante.

Materiali e metodi

Studio retrospettivo osservazionale condotto da Gennaio 2010 a Dicembre 2019 sulle pazienti con sospetto di carcinoma ovarico gestite presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio. Le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione clinica completa preoperatoria ed è stata eseguita in tutti i casi una tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome con mezzo di contrasto. Il Peritoneal Cancer Index (PCI) radiologico è stato calcolato dividendo l'addome in nove quadranti indicando l'eventuale coinvolgimento di malattia. Per ogni quadrante coinvolto è stato assegnato un numero da 0 a 3 (0 in caso di assenza di lesione, 1 in caso di lesione minore di 0.5 cm, 2 in caso di dimensioni comprese tra 0.5 cm e 5 cm e 3 nel caso di lesione maggiore di 5cm o confluenza di lesioni). Successivamente è stata eseguita la valutazione delle porzioni intestinali di digiuno e ileo dividendole in digiuno alto e basso e ileo basso e alto, assegnando nella stessa modalità un punteggio da 0 a 3. Il PCI totale è costituito dalla somma di tutti i punteggi assegnati (*Ahmed, 2019*).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a laparoscopia diagnostica ai fini di valutare l'eleggibilità per primary debulking surgery. Il PCI chirurgico è stato determinato con le stesse modalità indicate in precedenza per il PCI radiologico (*Ahmed, 2019*).

La decisione di eseguire o meno una primary debulking surgery è stata presa dagli operatori che avevano in carico la paziente, sulla base dei riscontri intraoperatori. Nelle pazienti eleggibili per primary debulking surgery, l'intervento è stato convertito in laparotomia longitudinale con isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia e asportazione di tutta la malattia visibile intraddominale. Al termine dell'intervento è stata definita per ciascuna paziente una condizione di "complete cytoreductive surgery (CCS)", in caso di assenza di residuo macroscopico di malattia, di "optimal cytoreductive surgery (OCS)" in caso di malattia macroscopica < 1 cm e di "suboptimal cytoreductive surgery (SCS)" in caso di residuo di malattia > 1 cm.

Le pazienti non risultate eleggibili per primary debulking surgery sono state indirizzate a chemioterapia neoadiuvante con successiva rivalutazione clinica e strumentale mediante TC torace-addome con mezzo di contrasto per eventuale chirurgia di intervallo. Le pazienti risultate eleggibili sono state sottoposte ad intervento laparotomico di debulking finalizzato all'asportazione di tutta la malattia visibile. Anche al termine della chirurgia di intervallo sono state definite le condizioni di "complete cytoreductive surgery,

“optimal cytoreductive surgery (OCS)” o “suboptimal cytoreductive surgery (SCS)” con gli stessi criteri della primary debulking surgery.

Il software statistico utilizzato è stato MedCalc (2020 MedCalc Software Ltd). La distribuzione delle variabili continue è stata valutata mediante il test D'Agostino-Pearson. Le variabili con distribuzione normale sono state riportate come media $\pm$ deviazione standard (DS), mentre le variabili con distribuzione non-normale sono state riportate come mediana e range interquartile (IQR). Una curva ROC è stata costruita per valutare la performance diagnostica del PCI radiologico e chirurgico rispetto alla predizione di elegibilità per primary debulking surgery, di suboptimal debulking surgery dopo primary debulking surgery, di elegibilità per chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante e di suboptimal debulking surgery dopo chirurgia di intervallo. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati

Nel periodo di studio, 49 pazienti affette da carcinoma ovarico rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione e hanno costituito la popolazione di studio. I sottotipi istologici riscontrati sono stati: 30 (61.3%) casi di sieroso di alto grado, 8 (16.3%) casi di carcinoma endometrioide, 5 (10.2%) casi di tumore a cellule chiare, 2 (4.1%) casi di tumore mucinoso, 2 (4.1%) casi di tumore scarsamente differenziato, 1 (2.0%) caso di tumore sieroso di basso grado e 1 (2.0%) caso di carcinosarcoma ovarico.

Il PCI radiologico mediano (IQR) al momento della diagnosi era di 13 (6-19) e quello chirurgico iniziale era di 15 (7-20) ($p = 0.29$).

Un totale di 22 (44.9%) pazienti è stato sottoposto a primary debulking surgery, 17 (34.7%) hanno eseguito un primo intervento finalizzato all'ottenimento della diagnosi istologica e sono state successivamente sottoposte a chirurgia di intervallo e le restanti 10 (20.4%) non hanno eseguito chirurgia di intervallo dopo l'ottenimento della diagnosi istologica.

Le 22 (44.9%) pazienti sottoposte a primary debulking surgery presentavano un PCI radiologico mediano (IQR) di 6 (3-9) e un PCI chirurgico mediano (IQR) di 6 (3-9) ($p = 0.84$). In queste pazienti, un residuo macroscopico pari a 0 è stato ottenuto in 19 (86.4%) casi (complete cytoreductive surgery), in un (4.6%) caso è stato ottenuto un residuo microscopico di malattia (optimal debulking surgery) e nei restanti due (9.0%) casi è stato ottenuto un residuo macroscopico di malattia (suboptimal debulking surgery).

Le 27 (55.1%) pazienti risultate non elegibili per primary debulking surgery presentavano un PCI radiologico mediano (IQR) di 17 (13-19) e un PCI chirurgico mediano (IQR) di 19 (18-21) ($p = 0.02$), superiore rispetto alle pazienti sottoposte a primary debulking surgery ($p < 0.01$).

Il PCI radiologico dopo chemioterapia neoadiuvante è risultato inferiore rispetto al PCI chirurgico iniziale: 11 (5-18) vs 19 (18-21), $p < 0.001$.

Un totale di 10 (20.4%) pazienti non sono risultate elegibili per chirurgia di intervallo; il loro PCI mediano (IQR) radiologico post-chemioterapia adiuvante era di 19 (15-20).

Il PCI radiologico pre-chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante delle 17 (34.7%) pazienti sottoposte a chirurgia di intervallo era di 7 (4-11) e il PCI chirurgico era di 7 (3-13) ($p = 0.88$). Un residuo macroscopico pari a 0 è stato ottenuto in 11 (64.7%) pazienti sottoposte a chirurgia di intervallo, un residuo microscopico in 4 (23.5%) e macroscopico nelle restanti 2 (11.8%) pazienti.

Predizione di elegibilità per primary debulking surgery mediante PCI radiologico

L'analisi della curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI radiologico rispetto all'elegibilità per primary debulking surgery ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.90 (95% CI 0.79-0.97) ($p < 0.001$), con un valore cut-off di $PCI \leq 9$, a cui corrispondono valori di sensibilità di 81.8 % (95% CI 59.7-94.8%) e di specificità di 92.6% (95% CI 75.7 – 99.1%).

Predizione di elegibilità per primary debulking surgery mediante PCI chirurgico

L'analisi della curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI chirurgico rispetto all'elegibilità per primary debulking surgery ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.93 (95% CI 0.82-0.98) ($p < 0.001$), con un valore cut-off di $PCI \leq 12$, a cui corrispondono valori di sensibilità di 90.9 % (95% CI 70.8-98.9%), di specificità di 92.6% (95% CI 75.7 – 99.1%).

Non sono emerse differenze dal confronto tra curva ROC relativa al PCI radiologico e quella del PCI chirurgico rispetto all'elegibilità per primary debulking surgery ($p = 0.48$).

Predizione di suboptimal debulking surgery dopo primary debulking surgery mediante PCI radiologico

La curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI radiologico rispetto all'ottenimento di un residuo macroscopico assente dopo primary debulking surgery ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.50 (95% CI 0.28-0.72) ($p = 1.00$).

Predizione di suboptimal debulking surgery dopo primary debulking surgery mediante PCI chirurgico

La curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI chirurgico rispetto all'ottenimento di un residuo macroscopico assente dopo primary debulking surgery ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 1.00 (95% CI 0.85-1.00) ($p < 0.001$), con un valore cut-off di $PCI > 12$, a cui corrispondono valori di sensibilità di 100.0 % (95% CI 15.8-100.0%), di specificità di 100.0% (95% CI 83.2 – 100.0%).

Predizione di elegibilità per chirurgia di intervallo mediante PCI radiologico

La curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI radiologico rispetto all'elegibilità per chirurgia di intervallo ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.94 (95% CI 0.78-0.99) ($p < 0.001$), con un valore cut-off di $PCI \leq 13$, a cui corrispondono valori di sensibilità di 88.2 % (95% CI 63.6-98.5%), di specificità di 90.0% (95% CI 55.5 – 99.7%).

Predizione di suboptimal debulking surgery dopo chirurgia di intervallo mediante PCI radiologico

La curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI radiologico rispetto all'ottenimento di una suboptimal debulking surgery dopo chirurgia di intervallo ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.53 (95% CI 0.28-0.77) ($p = 0.93$).

Predizione di suboptimal debulking surgery dopo chirurgia di intervallo mediante PCI chirurgico

La curva ROC costruita per la valutazione della performance diagnostica del PCI chirurgico rispetto all'ottenimento di una suboptimal debulking surgery dopo chirurgia di intervallo ha mostrato un'area sotto la curva (AUC) di 0.65 (95% CI 0.38-0.86) ($p = 0.67$).

Discussione

L'analisi dei dati del presente studio ha messo in evidenza come il PCI sia una metodica efficace nella valutazione di elegibilità per primary debulking surgery nelle pazienti con sospetto di carcinoma ovarico. In particolare, il PCI determinato mediante esame TC presenta un cut-off di 9 e il PCI determinato mediante laparoscopia diagnostica un cut-off di 12 per l'elegibilità a primary debulking surgery. La presenza di valori di PCI oltre tale soglia sembra essere associata ad una valutazione di non elegibilità da parte del chirurgo. Il PCI radiologico non sembra essere efficace nella predizione di suboptimal debulking surgery, mentre un PCI chirurgico > 12 sembra associarsi ad un rischio di chirurgia sub-ottimale durante primary debulking surgery.

Nella valutazione delle pazienti dopo chemioterapia neoadiuvante, il PCI radiologico presenta una buona performance diagnostica nel selezionare le pazienti elegibili per chirurgia di intervallo, con un cut-off di 13. Riguardo la predizione di chirurgia di intervallo subottimale né il PCI radiologico né quello chirurgico sembrano invece essere efficaci.

La predizione di elegibilità per primary debulking surgery è un elemento cruciale nella gestione delle pazienti con carcinoma ovarico, in quanto un residuo tumorale assente o microscopico rappresenta il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza. Dai nostri dati è emersa una buona performance diagnostica sia del PCI radiologico che chirurgico nel predire l'elegibilità alla chirurgia, con tuttavia una differenza nel cut-off di punteggio di PCI, che è risultato inferiore nella valutazione radiologica (9 vs 12). Tale differenza non risulta essere trascurabile, in quanto escluderebbe le pazienti con PCI compreso tra 10 e 12, che nella nostra popolazione rappresentavano l'8.2% del totale.

La combinazione dei dati ottenuti con gli esami strumentali e la valutazione intraoperatoria sembrano quindi essere di ausilio nella scelta terapeutica per le pazienti affette da carcinoma ovarico, in quanto nel caso di un PCI superiore a 12 potrebbe essere più indicato indirizzare la paziente a chemioterapia neoadiuvante in quanto ad aumentato rischio di chirurgia subottimale e quindi di prognosi meno favorevole.

La chemioterapia neoadiuvante in queste pazienti sembra essere efficace nel ridurre la diffusione di malattia, considerando la riduzione significativa del PCI riscontrato alla valutazione strumentale al termine della terapia neoadiuvante. L'esecuzione della TC risulta quindi necessaria sia per la valutazione della risposta alla terapia che dell'elegibilità delle pazienti a chirurgia di intervallo; in tal senso il PCI radiologico

ha presentato nella nostra serie una buona performance diagnostica, con un cut-off di 13 per la migliore predizione di elegibilità per chirurgia di intervallo. Sia la determinazione radiologica che chirurgica del PCI non sembra invece associarsi alla predizione di chirurgia subottimale dopo chirurgia di intervallo.

I risultati del nostro studio sono sostanzialmente in linea con quanto presente in letteratura. In particolare, nello studio di Lluca et al. del 2018 (*Lluca, 2018*) era riportata un'efficacia sovrapponibile del PCI determinato mediante esami strumentali o durante la chirurgia nel predire una chirurgia subottimale, con un valore soglia di 20. Lo studio di Ahmed et al. del 2009 (*Ahmed, 2019*) ha riportato dei valori di efficacia diagnostica sovrapponibile per il PCI determinato mediante TC o esplorazione chirurgica, senza differenze significative. Il nostro studio ha inoltre riportato, a differenza di altri presenti in letteratura, l'efficacia del PCI radiologico anche nella predizione di elegibilità per chirurgia di intervallo, dimostrando l'utilità della valutazione TC per tale definizione diagnostica.

Il limite principale del nostro studio è rappresentato dalla natura retrospettiva dello stesso mentre i suoi punti di forza sono quelli di aver incluso pazienti sia con valutazione radiologica che chirurgica dettagliata, gestite sia dal punto di vista oncologico che chirurgico dallo stesso centro e di aver considerato anche le pazienti elegibili per chirurgia di intervallo.

Conclusioni

In conclusione, la determinazione del PCI potrebbe rappresentare una componente importante nella gestione della paziente con carcinoma ovarico in quanto permette di ottenere informazioni riguardo l'estensione di malattia e la possibilità di sottoporre la paziente a primary debulking surgery in caso di PCI chirurgico inferiore a 12, con la possibilità di eseguire una citoriduzione adeguata. Il PCI radiologico sembra essere sovrapponibile al PCI chirurgico, anche se nella gestione iniziale della paziente risulta necessaria l'integrazione tra le due metodiche, in modo da selezionare accuratamente le pazienti e indirizzarle al trattamento più appropriato. L'esecuzione della TC è utile anche nella valutazione della risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante e della possibilità di chirurgia di intervallo.

Bibliografia

Ahmed SA, Abou-Taleb H, Yehia A, et al. The accuracy of multi-detector computed tomography and laparoscopy in the prediction of peritoneal carcinomatosis index score in primary ovarian cancer. *Acad Radiol.* 2019;26(12):1650-1658.

AIOM Associazione Italiana di Oncologia Media – Linee guida Tumori dell’ovaio – Edizione 2018

Alberts D.S., Marth C., Alvarez R.D. et al. GRACES clinical trial Consortium: Randomized phase 3 trial of interferon gamma Ib plus standard carboplatinum/paclitaxel versus carboplatinum/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol. Oncol.*, 109: 174-181, 2008.

Alsop K., Fereday S., Meldrum C. et al.: BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 30: 2654-63, 2012.

Angioli R., Polaia I., Zullo M. et al.: Diagnostic open laparoscopi in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 100: 455-61, 2006. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel S. et al.: Gynecologic Oncology Group. Intra peritoneal Cisplatin and Peditaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 354, 34-43, 2006.

Benedetti Panici P.L., Greggi S., Maneschi F., Scambia G., Amoroso M., Rabitti C., Mancuso S.: Anatomical and pathological study of retroperitoneal nodes in epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.*, 79, 498, 1992.

Benjamin I., Rubin S.C.: Modern treatment options in epithelial ovarian carcinoma. *Current Opin. Obstet. Gynecol.*, 10, 29, 1998.

Beral V., Doll. R., Hermon C. et al.: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet 371: 303-14, 2008.

Berek J.S., Natarajan S.: Ovarian and Fallopian tube cancer. In Berek J.S. (ed.): Berek's and Novak's Gynecology. 14^a ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.

Berek J.S. Friedlander M.L., Hacker N.F.: Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek J.S., Hacker N.E. (Eds): Gynecologic Oncology. 6th ed. Wolters Kluver, Philadelphia, 2015.

Berek J.S., Friedlander M., Hacker N.F.: Epithelial ovarian fallopian tube and peritoneal cancer. In Berek J.S., Hacker N.F. (eds): Gynecologic Oncology. 5th ed. Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2010.

Bhoola S., Hoskins W.J.: Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet. Gynecol., 107: 1399, 2006.

Bolis G., Villa A., Guarnerio P. et al.: Survival of women with Advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. Cancer, 77: 128-131, 1996.

Bolis G., Villa A., Polverino G. Scarpone G.: Tumori maligni del tratto genitale superiore. In Bolis G. (a cura di): Ginecologia e Ostetricia. EdiSES, Napoli, 2011.

Brinton L.A., Sahasrabudhe V.V., Scoccia B.: Fertility drugs and the risk of breast and gynaecologic cancers. Seminar Reprod. Med., 30: 131-45, 2012.

Bruzzone M., Repetto L., Chiara S. et al.: Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol. Oncol.*, 38: 392-395, 1990.

Chen L.M., Berek J.S.: Progress in ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 10, 51, 2000.

Chiara S., Conte P., Franzone P. et al.: High-risk early stage ovarian cancer. Randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 17: 72-76, 1994.

Coleman R.L., Ramirez P.T., Gershenson D.M.: Neoplastic disease of the ovary. In Lentz G.M., Lobo R.A., Gershenson D.M., Katz V.L. (Eds): *Comprehensive Gynecology*. Elsevier, Philadelphia, 2012.

Colombo N., Mangioni A., Vignoli M., Parma G., Mangioni C.: Options for primary chemotherapy in advanced ovarian cancer: the European prospective. *Gynecol. Oncol.*, 55, 108, 1994.

Colombo N., Maggioni A., Bocciolone L. et al.: Multimodality therapy of early stage (FIGO I-II) ovarian cancer: review of surgical management and post-operative adjuvant treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 6: 13-17, 1996.

De Placido S., Scambia G., Di Vagno G. et al.: Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer. Multicenter Italian Trial in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J. Clin. Oncol.*, 122: 2633, 2004.

Donato M.L., Wang X., Kavanagh J.J., Gershenson D.M.: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer. In M.A. Anderson Cancer Care Series, Eifel P.J. et al.: *Gynecologic cancer*. Springer, New York, 2006.

Du Bois A., Reuss A., Harter P. et al.: Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trial. *J. Clin.*

Oncol. 28: 1733-39, 2010.

Fawzi H.W., Monaghan J.M.: Role appendectomy in the surgical management of ovarian cancer. *Europ. J. Gynaec. Oncol.*, 18, 34, 1997.

Ferraro S., Braga F., Lanzoni M. et al.: Serum human epididymis protein 4V0 carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis. A systematic review. *J. Clin Pathol.* 66: 273-81, 2013.

Fleming G.F., Runnett B.M., Sciolman J., Zaino R.J., Rubin S.C.: Epithelial ovarian cancer. In Parakat R.R., Markmann M., Randall M.E. (Eds): *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Lippincotto, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2009.

Fleming G., Seidman J., Lengyel E.: Epithelial ovarian cancer. In Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. (Eds): *Gynecologic Oncology*. 6th. Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2013.

Fruscio R., Corso S., Ceppi L. et al.: Conservative management of early stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann. Oncol.* 24: 138-44, 2013.

Green M.H., Piedmonte M., Alberts D. et al.: Prospective study of risk-reducing salpingo-oophorectomy and longitudinal CA-125 screening among women at increased genetic risk of ovarian cancer: design and baseline characteristics: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17: 594-604, 2008.

Haber D.: Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian brest cancer in carriers of BRCA mutations. *N. Engl. J. Med.* 346: 1660-1661, 2002.

Heintz A.P.M.: Surgical principles of ovarian cancer treatment. In Heintz, Allen (Eds): *Practical Procedures for the Gynecological Oncologist*. Elsevier, Amsterdam, 1998.

Heintz A.P.M., Odicino F., Maisonneuve P. et al.: Carcinoma of the ovary. 26° Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer. *Int. J. Gynecol. Oncol.*, 95 (suppl): S161-s192, 2006.

Hensley M.L., Alektiar K.M., Chi D.J.: Ovarian and Fallopian tube cancer. In Memorial Sloan-Kettering Cancer center e M.D. Anderson Cancer Center, Barakat R.R. et al.: *Handbook of Gynecologic Oncology*. Marytin Dunitz, Indipendence (USA), 2003.

Hermesen B.B., Oliver R.J., Verheijen R.H. et al.: No efficacy of annual gynaecological screening in BCRA 1/2 mutation carriers: an observational follow- up study. *Br. J. Cancer*, 96: 1335-1342, 2007.

Hoskins P.J., Le N., Gilks B. et al.: Low stage ovarian clear-cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J. Clin. Oncol.* 30: 1656-62, 2012.

Hynninen J., Auranen A., Carpen O. et al.: FDGPET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecol. Oncol.* 126: 64-68, 20123.

Kong C.S. Longacre T.A., Hendrickson M.R.: Pathology. In Berek J.S., Hacker E.N. (Eds): *Gynecologic oncology*. 6th ed. Wolters Kluver, Philadelphia, 2015.

Kosary C.C.: Cancer of the ovary. In: *SEER Survival Monograph: cancer survival among adults: US SEER Program, 1998-2001*. Accessed September 19, 2012.

Kurokawa T., Yoshida Y., Kawahara K. et al.: Whole-body PET with FDG is useful for following up an ovarian cancer patient with only rising CA125 levels within the normal range. *Ann. Nucl. Med.*, 16: 499, 2002.

Llueca A, Serra A, Rivadulla I, Gomez L, Escrig J; MUAPOS working group (Multidisciplinary Unit of Abdominal Pelvic Oncology Surgery). Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):37.

Maggioni A., Benedetti-Panici P., Dell'Anna T. et al.: Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br. J. Cancer* 95: 699-704, 2006.

Markman M., Liu P.V., Wilczynski S. et al.: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a South West Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J. Clin Oncol.*, 21: 2460, 2003.

Moyer V.A.: US-Preventive Services Task Force screening for ovarian cancer: reaffirmation recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 157: 900- 04, 2012.

Nam J.H., Park J.Y.: Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 76: 14-24, 2013.

Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg M.E. et al.: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 2: 594-600, 1984.

Oei A.L., Verheijen R.H., Seiden M.V. et al.: Decreased intraperitoneal disease recurrence in epithelial ovarian cancer patients receiving intraperitoneal consolidation treatment with yttrium-90-labeled murine HMFG1 without improvement in overall survival. *Int. J. Cancer* 120: 2710-14, 2007.

Omura G., Bundy B., Berek J.S. et al.: Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynaecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 7: 457-65, 1989.

Park J.Y., Kim D.J., Suh D.S. et al.: Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol. Oncol.*, 110: 345-353, 2008.

Pecorelli S., Odicino F., Pasinetti B., Sartori E.: Tumori ovarici. In Grella P.V., Massobrio M., Zichella L.: *Compendio di Ginecologia e Ostetricia*. Monduzzi Editore, Bologna, 2006.

Pfisterer J., Lortholary A., Kimmig R. et al.: Paclitaxel/carboplatin vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan (TC-Top) in first line treatment of ovarian cancer FIGO stage III-IV: interim results of a gynecologic Cancer Intergroup Phase III Trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and Gynecol. Proc. *Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22: 1793 (abstr), 2003.

Piccart MS, Bertelsen K., Stuart G. et al.: Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 13: 144, 2003.

Raspagliesi F., Gadducci A., Franchi M.: *Requisiti minimi per il trattamento delle neoplasie ginecologiche*. EDITEAM, Cento (FE), 2007.

Rose P.G., Nerenstone S., Brady M.F. et al.: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 351: 2489, 2004. Rosewntal A.N., Fraser L., Manchanda R. et al.: Final results of 4-monthly screening in the V.K. Familial Ovarian Cancer Study (VKFOCS5 Phase 2). *J. Clin. Oncol.* 2013, abstract 5507-ASCO Annual Meeting.

Schmneler K.M., Frumovitz M., Deavers M. et al.: Prevalence of lymph-node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet. Gynecol.*, 116: 269-73, 2010.

Schwartz P.E. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol. Oncol.*, 72, 93, 1999.

Seidman J.D., Yemelyanova A.V., Khedmati F. et al.: Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 29: 1-7, 2010.

Sorbe B.: 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*, 13: 278-286, 2003.

Takada T., Iwase H., Iitzuka C. et al.: Adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: an analysis of fully staged patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 22: 573-78, 2012.

Takakura S., Takano M., Takahashi F. et al.: Randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin therapy versus irinotecan plus cisplatin therapy as first-line chemotherapy for clear-cell adenocarcinoma of the ovary. *AJGOG study. Int. J. Gynecol. Cancer* 20: 240-47, 2010.

Tavassoli F.A., Devilee P.: Tumours of breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France, IARC Press, 2003: 114.

Thomas G.M.: radiotherapy in early ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 55: 573-579, 1994.

Trimbos J.B., Bolis G., Pecorelli S.: The surgical staging of ovarian cancer. Current practice of 15 European countries. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 1, 89, 1994.

Trimbos J.B., Parmar M., Vergote I et al.: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial I 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.* 95: 105- 12, 2003.

Uyar D., Rose P.G.: Ovarian carcinoma. In Bieber E.J., Sanfilippo J.S., Horowitz I.R. (eds.): *Clinical Gynecology*. Elsevier, Philadelphia, 2006.

van der Burg M., Colombo N., Favalli G., Nardi M., Pecorelli S. et al.: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 332, 629, 1995.

Van Leeuwen F.E., Klip H., Mooij T. et al.: Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum. Reprod.* 26: 3456-65, 2011.

Vergote I., Marquette S., Amant F. et al.: Port-side metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 15: 776-779, 2005.

Zheng H., Kavanagh J.J., Hu N. et al.: Hormonal therapy in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 17: 325-338, 2007.