

TUMORI EPITELIALI DELL'OVAIO

Coordinatore: Pier Franco Conte

Estensori: A. Gadducci
R. Sabbatini
G. Scambia

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (S. Pignata)
SIOG (F. Raspagliesi)

INDICE

- 1.1 Introduzione**
- 2.1 Classificazione dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni**
- 3.1 Epidemiologia**
- 4.1 Fattori di rischio ed eziologia**
- 5.1 Fattori prognostici**
- 6.1 Istopatologia e caratterizzazione biologica**
- 7.1 Screening**
- 8.1 Diagnosi e Stadiazione**
- 9.1 Terapia Chirurgica : citoriduzione chirurgica primaria**
- 9.2 Terapia Chirurgica : citoriduzione chirurgica secondaria**
- 10.1 Terapia medica adiuvante: stadio I e II secondo FIGO**
- 10.2 Terapia medica dello stadio avanzato**
 - 10.2.1 Terapia medica di mantenimento/consolidamento dello stadio avanzato
- 10.3 Chemioterapia intraperitoneale**
- 10.4 Terapia di II linea**
- 11.1 Tumori a basso grado di malignità (border-line)**
- 12.1 Follow-up**
- 13.1 Prospettive future**
- 14.1 Farmaci antineoplastici con indicazione terapeutica nel carcinoma ovarico**
- 15.1 La Paziente anziana**

1.1. INTRODUZIONE

Questo lavoro è stato redatto da un gruppo interdisciplinare composto da ginecologi oncologi ed oncologi medici e si è avvalso della consulenza di radioterapisti, anatomopatologi e radiologi. Il nostro intento è stato quello di riportare lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche per impostare la definizione di linee guida per la diagnosi ed il corretto trattamento delle neoplasie epiteliali ovariche, cercando di fare il punto sia sulle conoscenze acquisite, sia sui punti controversi e ancora oggetto di studio, per avere una visione d'insieme più esaustiva possibile.

2.1. CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

Prove di tipo I	Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
Prove di tipo II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
Prove di tipo III	Prove ottenute da altro tipo di studi (non randomizzati, retrospettivi, di coorte, caso controllo e loro metanalisi)
Prove di tipo IV	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Classificazione della forza delle raccomandazioni

- A** Comportamento o intervento fortemente raccomandato
- B** Comportamento o intervento raccomandato
- C** Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto
- D** Comportamento o intervento da non raccomandare
- E** Comportamento o intervento da disincentivare

3.1 EPIDEMIOLOGIA

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

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

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

3.1.a Neoplasie epiteliali

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

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati. L'incidenza varia nelle diverse regioni, con tassi più elevati in Europa e

Nord America, e tassi più bassi in Asia ed Africa; e varia con le fasce d'età mostrando un'incidenza in crescita dopo i 40 anni con un picco fra 50 e 70 anni. I fattori di rischio sono la nulliparità, l'infertilità, la prima gravidanza in età superiore ai 35 anni di età, l'età, la razza, l'obesità, l'esposizione al talco, la terapia sostitutiva ormonale a base di estrogeni, un pregresso tumore mammario, endometriale o colico oppure una storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica. Pattern familiari o ereditari si riscontrano in circa il 10% delle neoplasie maligne epiteliali. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoide (HNPCC) di tipo II. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2, e sono in realtà varianti fenotipiche della stessa mutazione genetica. Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1.8%, ma sale al 20-60% tra le donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2.

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

4.1 FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA

Studi epidemiologici hanno portato ad elaborare tre teorie riguardo alla eziologia dei tumori ovarici:

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

1. Fattori genetici familiari:

Circa il 5-10% delle neoplasie ovariche riconosce, quale fattore di rischio principale, la familiarità.

Tra i fattori associati ad aumentato rischio di neoplasia ovarica assume massima rilevanza la storia familiare di tumore ovarico, con un aumento di rischio di 3.6 volte. Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci di suscettibilità genetica per questi tumori denominati BRCA1 (q17) e BRCA2 (q13)(3). Mutazioni a carico di questi geni soppressori sono responsabili della maggior parte delle forme ereditarie di carcinoma ovarico epiteliale.

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

2. Fattori endocrini:

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

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

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

Anche i dati inerenti la terapia ormonale sostitutiva e l'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali. (4)

Recenti studi su ampie casistiche sembrerebbero evidenziare che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare l'incidenza di carcinoma ovarico (5-7) Ad esempio uno studio di coorte danese condotto su 909,946 donne tra 50 e 79 anni ha riscontrato 2681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha calcolato che, rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le *current users* avevano un rischio relativo [RR] per i tumori ovarici di 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) e per i carcinomi ovarici di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58). (7) Tuttavia il rischio diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 (IC 95% = 1.02-1.46) dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28) dopo 2-4 anni, 0.72 (IC 95% = 0.50-1.05) dopo 4-6 anni e 0.63 (IC 95% = 0.41-0.96) dopo più di 6 anni. Alcuni autori hanno suggerito che il rischio di carcinoma ovarico è aumentato maggiormente nelle donne in trattamento con estrogeni da soli o con terapia estro-progestinica sequenziale rispetto a quelle che assumono terapia estro-progestinica combinata continua. (6,8) Tuttavia, la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva a pazienti già trattate per carcinoma ovarico non influenza negativamente la prognosi. (9-11)

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET sembra esserci un aumento del rischio di neoplasia, soprattutto di tipo borderline, anche se a tutt'oggi i dati della letteratura risultano contrastanti. (12-14)

L'endometriosi è osservata in circa 3-8% delle donne in età fertile ed è nota la sua associazione con livelli elevati di citokine infiammatorie (MMPs, VEGF, TGF- β) ed una riduzione dell'attività delle cellule NK. L'associazione con l'endometriosi è più frequente nei carcinomi endometrioidi ed in quelli a cellule chiare (20-50% dei casi), più rara negli istotipi sierosi, mucinosi ed altri. (3-9%)

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

3. Fattori ambientali:

È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad amianto e talco, con l'abuso di alcol, con l'obesità e con una dieta ricca di grassi. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni.

5.1 FATTORI PROGNOSTICI

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

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

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

Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono: (16)(EVIDENZA III)

- grado di differenziazione : il grado istologico è il fattore prognostico più importante nello stadio I;
- sottostadio (con particolare attenzione alla rottura, soprattutto pre-operatoria, della cisti) ;

- età della paziente;
- sottotipo istologico (a cellule chiare o indifferenziato → prognosi peggiore);
- ascite.

Meno importanti :

presenza di strette aderenze, crescita extracapsulare, dimensioni tumorali, ploidia del DNA, performance status.

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

PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)

- Stadio IA o IB, grado 1-2
(sopravvivenza a 5 anni > 90 %)

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)

- Stadio IA o IB, grado 3
o stadio IC o II o
istotipo a cellule chiare

(sopravvivenza a 5 anni → 50-60 %)

E' fondamentale l'esecuzione di un'appropriata procedura chirurgica stadiativa per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e per una definizione prognostica adeguata. (17)
(RACCOMANDAZIONE A)

Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:- l'istotipo mucinoso, nella maggior parte dei casi la diagnosi è posta in stadio iniziale (stadio Ia); nei casi però di malattia in stadio avanzato spesso questo istotipo è associato a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino; (18)

- istotipo a cellule chiare, rappresenta meno del 5% delle neoplasie ovariche maligne ed è caratterizzato da una diagnosi in stadio iniziale, da una ridotta sensibilità ai trattamenti con platino ed una prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico;
- residuo di malattia dopo chirurgia primaria (debulking subottimale); (19)
- livelli sierici di CA125. Dopo exeresi chirurgica radicale la emivita del CA125 è di circa sei giorni. La persistenza di livelli superiori la norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. (20) Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con valori i più bassi di nadir più bassi hanno una prognosi migliore. (21)

6.1 ISTOPATOLOGIA E CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA

Le neoplasie ovariche possono derivare dall'epitelio celomatico di superficie di derivazione mulieriana, dai follicoli e dallo stroma corticale ed infine dagli ovociti. Attualmente è raccomandata una terminologia comune che fa riferimento al sistema classificativo riformulato nel 2002 dalla WHO (World Health Organization) che prevede la differenziazione fra tumori ovarici primitivi e secondari. I primitivi originano dai tre elementi che costituiscono l'ovaio: l'epitelio di superficie, che a sua volta deriva embriologicamente dai dotti mulleriani, lo stroma ovarico e i cordoni ses-

suali, e le cellule germinali che migrano all'ovaio dal sacco vitellino e che sono totipotenti. I tumori secondari sono quelli che metastatizzano all'ovaio da neoplasie primarie extraovariche. In questa categoria vanno compresi anche i tumori che si estendono alle ovaie direttamente da organi adiacenti (Tabella A).

**TABELLA A. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE
(MODIFICATA DA WHO, 2002)**

TUMORI EPITELIALI	
Tumori sierosi	
• Benigni	Cistoadenoma
	Papilloma di superficie
	Cistoadenofibroma
• Borderline	Tumori a basso potenziale di malignità
• Maligni	Carcinoma infiltrante
Tumori mucinosi	
• Benigni	Cistoadenoma
	Papilloma di superficie
	Cistoadenofibroma
• Borderline	Tumori a basso potenziale di malignità
• Maligni	Carcinoma infiltrante
Tumori endometrioidi	
• Benigni	Cistoadenoma
	Cistoadenofibroma
• Borderline	Tumori a basso potenziale di malignità
• Maligni	Carcinoma infiltrante
Tumori a cellule chiare	
• Benigni	Cistoadenoma
• Borderline	Tumori a basso potenziale di malignità
• Maligni	Carcinoma infiltrante
Tumori a cellule transizionali	
• Benigni	tumore di Brenner
• Borderline	Tumore di Brenner a basso potenziale di malignità
• Maligni	Tumore di Brenner maligno
	Carcinoma a cellule transizionali
Tumori a cellule squamose	
• Maligni	Carcinoma a cellule squamose
Tumori epiteliali misti	
• Benigni	Borderline
• Maligni	
Tumori indifferenziati	
• Maligni	Carcinoma indifferenziato
	Adenocarcinoma NOS

segue **TABELLA A. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE
(MODIFICATA DA WHO, 2002)**

TUMORI DELLO STROMA E DEI CORDONI SESSUALI
Tumori della granulosa e stromali
<ul style="list-style-type: none"> • Tumore a cellule della granulosa tumore a cellule della granulosa giovanile tumore a cellule della granulosa dell'adulto
<ul style="list-style-type: none"> • Tumori del gruppo fibroma-tecoma Tecoma tecoma tipico tecoma luteinizzato Fibroma fibroma cellulato Fibrosarcoma tumore stromale sclerosante tumori non classificabili
Tumori a cellule del Sertoli-Leydig
<ul style="list-style-type: none"> • Tumori a cellule del Sertoli-Leydig tumori ad elevato grado di differenziazione tumori a medio grado di differenziazione tumori a scarso grado di differenziazione tumori a cellule del Sertoli-Leydig con elementi eterologhi tumori a cellule del Sertoli-Leydig variante retiforme tumori a cellule del Sertoli
Tumori dei cordoni sessuali misti o inclassificabili
Tumori a cellule steroidee
TUMORI A CELLULE GERMINALI
Tumori a cellule germinali immature
<ul style="list-style-type: none"> • Disgerminoma • Carcinoma embrionale • Coriocarcinoma • Tumore del sacco vitellino (Yolk sac tumour) • Teratoma immaturo
Tumori a cellule germinali mature
<ul style="list-style-type: none"> • Teratoma maturo cistico • Teratoma maturo cistico con trasformazione maligna (carcinoma squamoso)
TUMORI METASTATICI

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

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

Tra i fattori prognostici, uno dei più studiati è rappresentato dall'angiogenesi. L'importanza della formazione di nuovi vasi nella progressione tumorale è stata sottolineata da studi che hanno mostrato come il potenziale angiogenetico sia correlato a cattiva prognosi. La valutazione quantitativa della microdensità vascolare del tumore è stata studiata in diverse neoplasie solide, ed anche nel carcinoma ovarico, e correla con l'evoluzione clinica. Inoltre fra i markers dell'angiogenesi, il "vascular endothelial growth factor" (VEGF), che ha capacità di stimolare la proliferazione di cellule endoteliali in vitro e che possiede attività angiogenetica in vivo, quando è iper-espresso dalle cellule del tumore risulta correlato con una evoluzione sfavorevole. Tali dati

sperimentali possono far ipotizzare l'impiego di farmaci VEGF inibitori per sopprimere la neoangiogenesi tumorale.

Tra i fattori prognostici del carcinoma ovarico occorre sottolineare il ruolo dell'espressione dell'enzima ciclo-ossigenasi-2 (COX-2). (22)

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

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

Molte evidenze scientifiche hanno confermato il ruolo determinante della proteina p21 nel modulare l'azione della p53 bloccando il ciclo cellulare e favorendo l'apoptosi indotta da agenti genotossici. La positività immunohistochimica per tale proteina, in cellule di tumore ovarico, sembra correlare con una migliore prognosi. La presenza di inattivazione dell'inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti p16 in tessuti carcinomatosi ovarici è stata da alcuni autori associata a ridotta risposta alla chemioterapia e a prognosi sfavorevole. (23-26) Ad esempio l'analisi immunohistochimica dei campioni chirurgici di 300 pazienti arruolate in uno studio randomizzato del gruppo AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie) ha dimostrato che le donne con tumore p16 negativo avevano una sopravvivenza peggiore all'analisi multivariata (OR= 2.41, IC 95% = 1.30-4.46, p=0.009). (26)

Studi retrospettivi hanno inoltre osservato come l'espressione della proteina glicoproteina-P sia da correlarsi in modo significativo con una mancata risposta alla chemioterapia di prima linea. (27)

L'EGFR, espresso in circa il 30-70% delle neoplasie ovariche, sembra essere inversamente correlato alla risposta alla chemioterapia. Il blocco del recettore, con anticorpo specifico o con piccole molecole in grado di inibire l'attività della porzione intracellulare tirosin-chinasi, è risultato in grado di bloccare anche la proliferazione cellulare.

La *human telomerase reverse transcriptase* (hTERT) rappresenta la subunità catalitica del complesso enzimatico telomerasi, che sintetizza le sequenze di DNA terminale che vanno perse durante la mitosi. Indagini immunohistochimiche hanno evidenziato una moderata-forte colorazione nucleare per h-TERT in circa l'85% dei carcinomi sierosi ovarici. Una elevata espressione di hTERT è stata da alcuni correlata ad una miglior risposta a chemioterapia a base di platino. Tuttavia il significato prognostico dell'hTERT nel carcinoma ovarico è ancora incerto. (28)

Prospettive future per il management delle pazienti con carcinoma ovarico possono essere riassunte nei seguenti punti:

- 1) studio di fattori prognostici bio-molecolari su serie di casi omogenei,
- 2) caratterizzazione fenotipica del singolo caso,
- 3) chemioterapia modulata alle caratteristiche molecolari del singolo tumore (target therapy). (29)

7.1 SCREENING

Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce. Sono comunque in corso almeno due grossi studi clinici randomizzati finalizzati a valutare l'impatto dello screening sulla sopravvivenza delle donne con età compresa tra i 50 e 74 anni. (30)

In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adot-

tate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del Ca125. (31) E' noto però quanto sia limitato il valore predittivo di queste indagini: il valore predittivo positivo del Ca125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa alla valutazione ecografica della pelvi. E' per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening per il carcinoma ovarico nella popolazione generale. (30)

Nella popolazione a rischio di neoplasia, purtroppo però, l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e la determinazione del Ca 125 annuale non hanno portato ad una anticipazione della diagnosi di neoplasia tale da modificare la prognosi della malattia. (32) Il valore predittivo di queste indagini è infatti limitato: il valore predittivo positivo del Ca125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa allo screening ecografico.

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

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

8.1 DIAGNOSI E STADIAZIONE

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

Nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzia:

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

si rendono necessarie ulteriori indagini quali principalmente:

- l'accurata raccolta dei dati anamnestici;
- ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore; dosaggio dei marcatori sierici (Ca125 eventualmente associato al dosaggio del CEA e del Ca 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica).

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

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

La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa. Un nuovo antigene tumorale sierico, detto *Human epididymal secretory protein* (HE4), sembra offrire promettenti risultati nella diagnosi differenziale delle tumefazioni annessiali. (33,34) Sono auspicabili studi prospettici multicentrici che valutino l'utilità del dosaggio di HE4 in aggiunta a quello del Ca 125 nella diagnostica delle masse pelviche. Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie). (35) La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi che alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione anatomica della malattia.

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.
 - Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta
 - Stadio IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.
 - Stadio IC Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie, o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
- **Stadio II:** Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.
 - Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.
 - Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici.
 - Stadio IIC Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.
- **Stadio III:** Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentate al piccolo intestino o all'omento.
 - Stadio IIIA Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.
 - Stadio IIIB Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.
 - Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o inguinali positivi.
- **Stadio IV:** Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con esame citologico positivo; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

9.1 TERAPIA CHIRURGICA: CITORIDUZIONE CHIRURGICA PRIMARIA

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

Inizialmente la chirurgia è usata per confermare la diagnosi e per la stadiazione del tumore ovarico e per rimuoverlo più radicalmente possibile.

In un secondo tempo, successivamente al trattamento chemioterapico, nelle pazienti che al primo intervento hanno subito un intervento non radicale, la chirurgia può essere utilizzata per valutare la persistenza di un residuo di malattia laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi. (36, 37)

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

- Esecuzione dell'esame citologico sull'ascite o sul liquido di lavaggio peritoneale;
- Isterectomia con annessiectomia bilaterale
- Omentectomia infracolica o gastrocolica in caso di interessamento macroscopico
- Biopsia di ogni lesione sospetta
- In assenza di lesioni microscopicamente sospette esecuzione di biopsie multiple random in diversi sedi peritoneali (docce paracoliche, diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale)
- Linfoadenectomia pelvica e para-aortica
- Appendicectomia (soprattutto nei tumori mucinosi)

In casi selezionati (in stadio iniziale di malattia) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva. (38)

Nei casi avanzati la chirurgia, oltre a valutare l'estensione della malattia, deve essere finalizzata alla asportazione di quanto più tumore è possibile (chirurgia citoriduttiva o di debulking). Numerosi studi e recenti meta-analisi hanno definitivamente confermato che il tumore residuo post-chirurgico è un fattore prognostico indipendente e pertanto la chirurgia citoriduttiva costituisce un tempo irrinunciabile nella strategia terapeutica di questi tumori. (19,39)

La chirurgia del carcinoma dell'ovaio è essenzialmente una chirurgia laparotomica. La tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico in assenza di franca compromissione degli organi peritoneali e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne le possibilità di una citoriducibilità ottimale con un approccio miniinvasivo che in caso di inoperabilità della paziente le consenta un precoce inizio del trattamento chemioterapico. (RACCOMANDAZIONE C)

La definizione di debulking ottimale è stata cambiata diverse volte negli ultimi venti anni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a nessun residuo tumorale.

Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico. (EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A)

La linfadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico. Un recente studio clinico randomizzato ha evidenziato che le pazienti sottoposte a linfadenectomia radicale sistematica hanno un prolungamento significativo del tempo alla progressione di malattia senza però alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale. (40) (EVIDENZA II RACCOMANDAZIONE B)

L'atteggiamento del ginecologo oncologo rispetto ad una diagnosi incidentale di carcinoma ovarico in una paziente operata per una cisti di cui non si sospettava la natura neoplastica varia in base ad una serie di valutazioni. Molto spesso lo stadio di malattia viene valutato dopo interventi incompleti spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi mentre la letteratura medica è abbastanza concorde rispetto alla necessità di una ristadiatione chirurgica, laparotomia o laparoscopica, che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia. (RACCOMANDAZIONE C)

9.2 TERAPIA CHIRURGICA: CHIRURGIA D'INTERVALLO

La terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo tempo e successivamente all'inizio del trattamento chemioterapico, nelle pazienti in cui la chirurgia citoriduttiva non era stata ottimale nel corso del primo intervento (chirurgia d'intervallo).

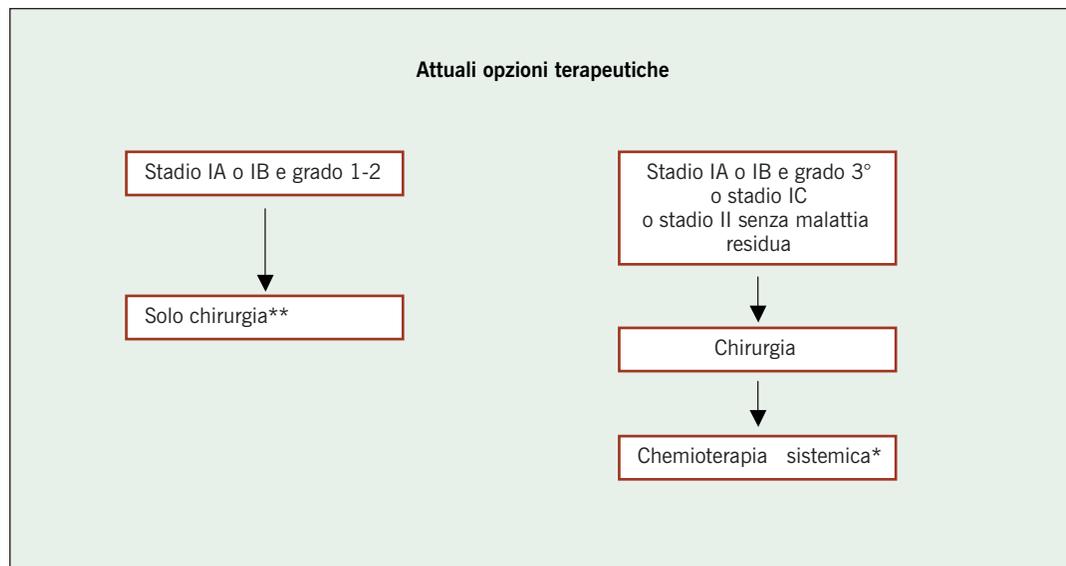
Uno studio randomizzato dell'EORTC ha concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza. (41)

Lo studio GOG 152 d'altro canto ha evidenziato che non sembra esserci un vantaggio nel praticare una chirurgia di intervallo nella pazienti che sono state sottoposte ad un intervento chirurgico primario di debulking subottimale pur avendo effettuato un tentativo chirurgico massimale di citoriduzione. da parte del ginecologo oncologo. (42)

Attualmente sono disponibili i risultati di uno studio randomizzato di fase III dell'EORTC in cui si confronta l'approccio standard costituito dalla chirurgia seguita dalla chemioterapia con la chemioterapia neoadiuvante seguita da citoriduzione nei carcinomi ovarici allo stadio FIGO IIIc e IV. Lo studio ha arruolato 718 pazienti; dopo un follow-up di 4.8 anni, non si è evidenziata nessuna differenza in termini di OS (29 vs 30 mesi) e di PFS (11 mesi) nei due gruppi. La conclusione degli autori è che la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia può rappresentare una valida alternativa in considerazione della minore morbidità legata a tale approccio anche se occorre tener conto che nel braccio di chirurgia upfront, solo il 47% delle pazienti aveva effettuato una citoriduzione ottimale (residuo tumorale <1 cm). Questo dato farebbe pensare che le conclusioni dello studio siano valide soprattutto per i centri di cura in cui una citoriduzione ottimale è ottenuta in meno del 50% dei casi. (43) (EVIDENZA II, RACCOMANDAZIONE C)

10.1 TERAPIA MEDICA ADIUVANTE: STADIO I E II SECONDO FIGO

Le pazienti con carcinoma ovarico con tumore in stadio I appartenenti alla classe definita ad alto rischio sono candidabili ad un trattamento adiuvante post-chirurgico, in mono o polichemioterapia. Le pazienti in stadio II devono ricevere un trattamento chemioterapico adiuvante polichemioterapico.



(EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A) (44-46)

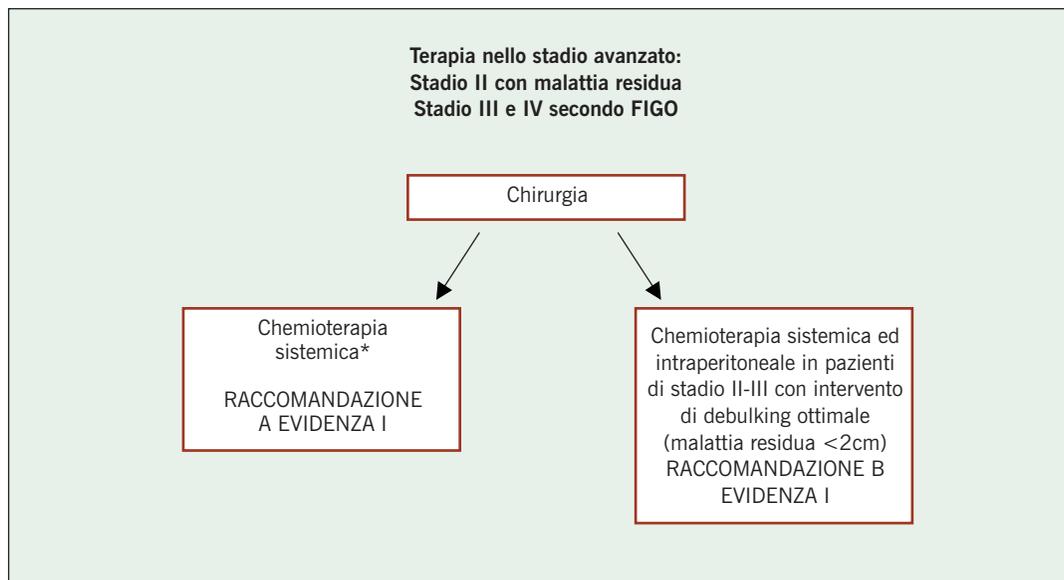
* Chemioterapia sistemica : Carboplatino AUC 5-7.5 in un'ora + Paclitaxel 175 mg/mq in 3 ore ogni 3 settimane per 3 - 6 cicli oppure Carboplatino AUC 5-7 ogni 3 settimane per 6 cicli. (EVIDENZA I)

** Una chirurgia conservativa (ovariectomia monolaterale) può essere presa in considerazione in donne di età inferiore a 40 anni, fertili, con desiderio di prole solo in casi estremamente selezionati (stadio IA-B, grado I, istologia non a cellule chiare o tumori borderline).

L'analisi combinata di due studi clinici controllati (ICON-1 e ACTION), oltre a dimostrare l'efficacia clinica della chemioterapia adiuvante con schemi comprendenti il platino, suggerisce che, nel caso di malattia in stadio I dopo stadiazione chirurgica ottimale, e grado I, può essere presa in considerazione l'ipotesi di non somministrare la chemioterapia adiuvante. (44) Alle stesse conclusioni giunge una meta-analisi sull'argomento della Cochrane pubblicata di recente. (47) (EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE B) La percentuale delle pazienti ottimamente stadiate nei due studi (solo 31%) e il numero degli eventi conseguentemente basso suggerisce comunque una certa cautela nell'interpretazione dei dati che non consentono pertanto di trarre conclusioni definitive.

Le pazienti con carcinoma ovarico in stadio I e II senza malattia residua, correttamente stadiato, sono candidate appropriate per studi futuri mirati all'individuazione di biomarkers molecolari e genetici che consentano una miglior definizione della classe ad alto rischio del carcinoma ovarico negli stadi precoci che necessita di un trattamento complementare e per studi clinici volti a puntualizzare ulteriormente il ruolo della chemioterapia adiuvante in questa stessa classe di pazienti.

10.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio II con malattia residua Stadio III e IV secondo FIGO



* Chemioterapia sistemica: Carboplatino AUC 5-7 in un'ora + Paclitaxel 175 mg/mq in 3 ore ogni 3 settimane per 6 cicli. (47, 48)

(EVIDENZA I RACCOMANDAZIONE A)

Recenti segnalazioni hanno dimostrato che l'aggiunta di una antraciclina allo schema platino e taxolo non offre alcun vantaggio clinico rispetto allo schema tradizionale a due farmaci. (49,50) L'aggiunta di un terzo farmaco (gemcitabina, topotecan o doxorubicina liposomiale peghilata) all'associazione platino e paclitaxel non si è dimostrata in grado di aumentare la sopravvivenza della pazienti rispetto allo schema classico. (51,52)

Gli studi randomizzati di monochemioterapia con platino effettuati per identificare il numero ottimale di cicli, non hanno evidenziato una differenza significativa in sopravvivenza globale nella somministrazione di un numero di cicli maggiore di 6.

(EVIDENZA I) (53) E' in corso uno studio con lo stesso obiettivo comprendente platino e paclitaxel.

Molto promettenti sembrano i risultati del JGOG 3016 trial (studio di fase III del Japanese Gynecologic Oncology Group), presentati all'ASCO 2008 e non ancora pubblicati in estenso, che dimostrano un incremento significativo della PFS (28.0 mesi vs 17.2 mesi, p .0015; HR 0.714, 95%CI 0.581-0.879) nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in stadio II-IV trattate con paclitaxel, a schedula settimanale, e carboplatino AUC 6 ogni tre settimane rispetto a quelle trattate con la schedula classica trisettimanale di paclitaxel e carboplatino. (54)

Di interesse sembrerebbero inoltre i trial, tuttora in corso, che confrontano carboplatino e doxorubicina liposomiale alla classica combinazione carboplatino e paclitaxel (MITO2).

Non sembra inoltre avere rilevanza clinica l'intervallo tra la chirurgia e l'inizio del trattamento chemioterapico come è stato di recente riportato in una analisi multicentrica anche se di tipo retrospettivo. (55)

10.2.1 Terapia medica nello stadio avanzato: chemioterapia di mantenimento/ consolidamento

Alcuni sottogruppi di pazienti con determinate caratteristiche che hanno risposto ad una che-

mioterapia di prima linea potrebbero trarre beneficio da terapie di mantenimento o di consolidamento, finalizzate alla completa eradicazione tumorale, ed a ritardare la recidiva clinica.

Uno studio randomizzato ha recentemente dimostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. (56) Lo studio presenta un bias legato alla sua precoce chiusura e comunque, anche un recente aggiornamento del follow up, non ha dimostrato di aumentare significativamente la sopravvivenza globale delle pazienti nel braccio sperimentale. (57)

Altre esperienze di recente pubblicazione (studi clinici di fase III), tuttavia, non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea. (58-62)

Anche l'impiego di farmaci di tipo biologico (es. anticorpi monoclonali) non sembra essere associato ad un vantaggio clinico. A questa conclusione sembra portare uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, condotto su oltre 300 pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/taxolo, in cui non è stato osservato alcun vantaggio clinico nelle pazienti che avevano ricevuto oregovomab come terapia di mantenimento. (63) E' comunque in corso un trial clinico internazionale (MIMOSA trial) in cui si valuta l'efficacia dell'abagovomab (anticorpo monoclonale in grado di indurre una risposta immunitaria anti Ca125) nel ridurre il rischio di recidiva dopo chemioterapia di I linea con platino e paclitaxel.

In conclusione, ancor oggi la terapia di mantenimento/consolidamento è da ritenersi sperimentale e quindi non è raccomandata nella pratica clinica. (EVIDENZA II RACCOMANDAZIONE A)

10.3 CHEMIOTERAPIA INTRAPERITONEALE

La chemioterapia intraperitoneale rappresenta un'interessante via per la somministrazione di dosi elevate di chemioterapici nei pazienti con tumore ovarico epiteliale poiché il tumore rimane confinato alla cavità addominale per gran parte della sua storia naturale. I farmaci con modesta attività vescicante e una lenta clearance dalla cavità peritoneale sono i più adatti per questo approccio ed includono il cisplatino, il topotecan e il paclitaxel. I dati finora disponibili indicano che la penetrazione di questi agenti nei noduli tumorali peritoneali è verosimilmente limitata a millimetri o frazioni di millimetri, per cui questo approccio deve essere preso in considerazione solo in pazienti con volume tumorale residuo di piccole dimensioni, con singoli noduli non superiori al centimetro.

Vanno inoltre tenute in considerazione le difficoltà pratiche con la terapia intraperitoneale, che comprendono le tecniche di inserzione del catetere, la prevenzione di infezioni e l'accettabilità della paziente, nonché la tossicità riscontrata in alcuni studi. Le esperienze, riportate in letteratura, sull'impiego della chemioterapia intraperitoneale come terapia di I° linea dopo intervento chirurgico ottimale sono numerose. (64-67)

Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio clinico nell'uso del cisplatino intraperitoneale vs la terapia sistemica (HR 0,76 per la sopravvivenza globale GOG104/SWOG; riduzione del rischio relativo di progressione 0.78 per GOG 114 e 0.73 per GOG172). Nonostante ciò la terapia intraperitoneale non viene ancora considerata uno standard proprio a causa della importante tossicità sia locale che sistemica osservata. Molto ancora resta da fare nel definire quale sia il miglior farmaco per uso intraperitoneale e la miglior scheda di trattamento, nonché gli aspetti tecnici legati al posizionamento del catetere e la gestione delle sue complicanze.

Esistono già evidenze in letteratura che con l'utilizzo del carboplatino intraperitoneale è possibile ottenere una notevole riduzione della tossicità. Gli studi intrapresi in questo senso appaiono quindi incoraggianti ma necessitano di ulteriori approfondimenti mediante trials clinici, alcuni in corso.(EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE B)

10.4 TERAPIA DI II LINEA

La terapia del tumore ovarico che recidiva dopo una prima linea di trattamento è un trattamento palliativo.

Tra gli scopi di un trattamento chemioterapico successivo al primo vi possono essere, a seconda dei casi ed in diversa misura:

- la palliazione dei sintomi;
- un miglioramento della qualità di vita;
- ritardare il momento della progressione di malattia sintomatica;
- prolungare la sopravvivenza.

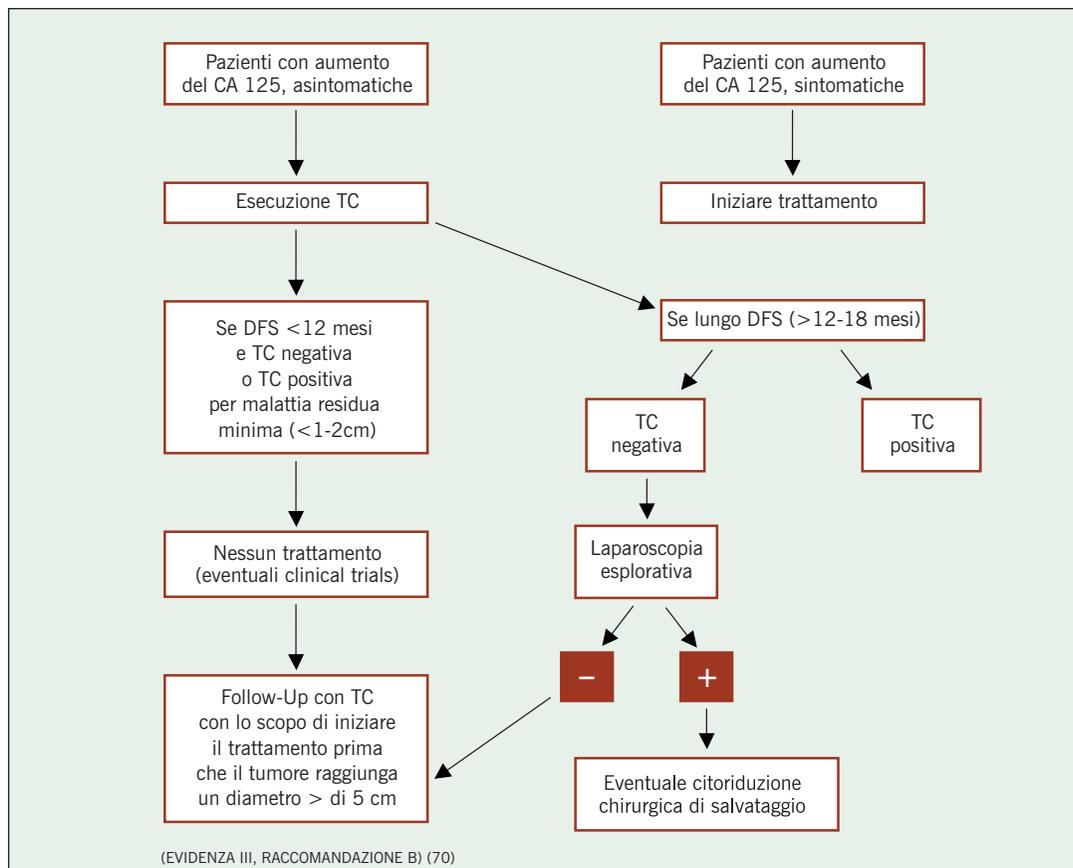
Una questione di grande attualità concerne quali siano i tempi ottimali di inizio di un trattamento di II linea dopo il fallimento della terapia precedente.

La risposta ad un trattamento chemioterapico alla recidiva è legato alle dimensioni del tumore (risposta peggiore per malattia di 5 cm o più) ed al performance status della paziente. (68)

Un trattamento troppo precoce espone la paziente ad una tossicità deleteria per la qualità di vita, mentre un trattamento iniziato troppo tardi può ridurre sia la possibilità di risposta che la tollerabilità della paziente al trattamento stesso.

Gli studi condotti fino ad ora non hanno dimostrato alcun beneficio per le pazienti in recidiva asintomatiche trattate precocemente. A questa conclusione sembra giungere lo studio randomizzato EORTC 55955, i cui risultati preliminari sono stati presentati all'ASCO del 2009 di Orlando: nessun vantaggio clinico è stato infatti osservato nelle pazienti che hanno ricevuto un trattamento chemioterapico alla risalita asintomatica del Ca 125 rispetto alle pazienti in cui il trattamento è stato praticato solo alla comparsa clinica e radiologica della recidiva di malattia. (69)

Sembra accettabile seguire la seguente procedura:



(EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B) (70)

Una paziente con recidiva di tumore ovarico deve essere trattata considerando attentamente l'intervallo libero da malattia dopo il trattamento di prima linea, il volume di malattia, la presenza di singole o multiple sedi di malattia, la presenza di sintomi, il performance status e le eventuali tossicità da pregressa chemioterapia (neurotossicità, insufficienza renale).

Sulla base dell'intervallo libero da malattia dopo il trattamento chemioterapico di I linea possiamo suddividere le pazienti con recidiva di tumore ovarico in due categorie: (71)

- 1) pazienti che presentano recidiva di malattia entro 6 mesi dal termine del primo trattamento, o non responsive alla terapia con platino di prima linea;
- 2) pazienti con intervallo libero da malattia maggiore di 6 mesi.

Le pazienti del primo gruppo hanno una malattia cosiddetta "*platino resistente*" e dimostrano una scarsa probabilità di risposte alla chemioterapia in genere.

Le pazienti del secondo gruppo hanno viceversa un'elevata probabilità di rispondere ad un nuovo trattamento con platino (malattia "*platino sensibile*") o ad altri agenti chemioterapici.

Malattia platino-refrattaria/resistente

La prognosi delle pazienti in questa fase di malattia, come già detto, risulta invariabilmente infausta. La sopravvivenza libera da progressione, nonostante l'impiego di nuovi farmaci, è di 3,6 mesi mentre la sopravvivenza globale di 9,5 mesi. Gli agenti che si sono dimostrati più efficaci nel trattamento chemioterapico di seconda linea della recidiva del tumore ovarico sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la vinorelbina, il docetaxel, il paclitaxel e l'oxaliplatino.

Purtroppo le percentuali di risposte osservate (risposte complete e risposte parziali) rimangono del tutto insoddisfacenti (4-27%) (Tabella 1).

Di estremo interesse sembra la recente dimostrazione di un vantaggio clinico (sia in termini di PFS che di OS), emerso dai risultati di uno studio di fase III di 3° linea di terapia nelle pazienti platino-refrattarie/resistenti, ottenuto con la Canfosfamide (un pro-farmaco analogo del glutathione) rispetto alla doxorubicina liposomiale ed al topotecan. (72)

Comunque alla luce dei dati fino ad ora disponibili non è esiste un farmaco di scelta. Il trattamento andrà così pianificato tenendo conto della tossicità osservata con la terapia di I linea, del profilo di tossicità del farmaco, del performance status, della qualità di vita, delle modalità di somministrazione, delle capacità di accesso della paziente alla struttura e dei costi del farmaco. (EVIDENZA IV)

Malattia platino sensibile

In una paziente con almeno 6 mesi di intervallo libero da malattia dopo una chemioterapia di I linea è indicato un trattamento chemioterapico di II linea a base di platino. (73) (EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B)

Il tasso di risposte al trattamento di seconda linea, sia con platino che con altri agenti, aumenta con l'aumentare dell'intervallo libero da malattia. (74-77)

In questo sottogruppo di pazienti, inoltre, è auspicabile valutare un nuovo trattamento di citoriduzione chirurgica ottimale prima di un nuovo trattamento chemioterapico, o una chirurgia di intervallo, anche se non vi sono studi randomizzati prospettici che abbiano evidenziato chiaramente che la citoriduzione chirurgica secondaria conferisca un vantaggio in sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia. Analisi multivariate mostrano comunque che la citoriduzione è una delle più importanti variabili che influenzano la sopravvivenza e alcuni studi, pur numericamente piccoli, hanno mostrato un aumento di sopravvivenza statisticamente significativo nelle pazienti sottoposte a citoriduzione.

Si è recentemente concluso l'arruolamento dello studio multicentrico internazionale Desktop II, coordinato dal gruppo tedesco AGO, che mirava a validare in maniera prospettica i criteri di ottima citoriducibilità nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico emersi da un precedente studio Desktop I, vale a dire il performance status, l'ascite inferiore a 500 ml e il residuo tumore assente alla prima chirurgia oppure, in mancanza di questo dato, lo stadio FIGO alla diagnosi I e II. I dati, potrebbero permettere di identificare in corso di valutazione preoperatoria, le pazienti candidate a beneficiare di un intervento chirurgico di citoriduzione.

Gli agenti che si sono dimostrati più efficaci nel trattamento chemioterapico di seconda linea della recidiva del tumore ovarico sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la vinorelbina, il docetaxel, l'oxaliplatino (tabella 1). (EVIDENZA I, III) (74-79)

Più controverso il ruolo dell'epirubicina e della doxorubicina. Da riservare a casi selezionati l'ifosfamide.

In letteratura sono riportati diversi studi di confronto tra i singoli farmaci. Solo uno di questi è stato però in grado di dimostrare la superiorità di uno dei due agenti: la doxorubicina liposomiale è risultata più attiva del topotecan determinando un prolungamento significativo della sopravvivenza nelle pazienti platino sensibili (HR = 1.43). (76) (EVIDENZA II)

A conferma di ciò sono i dati di recente pubblicazione del gruppo italiano MITO dove in pazienti con intervallo libero da platino e paclitaxel inferiore a 12 mesi (dei quali però solo il 40% aveva un platinum-free interval > 6 mesi), la gemcitabina non solo non si dimostrava superiore in termini di TTP rispetto alla doxorubicina liposomiale ma anzi risultava più tossica (maggiore tossicità ematologica ed una peggiore QoL delle pazienti). (77)

Fino a poco tempo fa alcuni studi erano riusciti nell'intento di evidenziare una più alta percentuale di risposte della chemioterapia di combinazione rispetto alla terapia con singolo agente, ma senza che questo si traducesse in un maggiore intervallo libero da malattia né in un incremento della sopravvivenza globale. (78,79)

I risultati degli studi ICON4 e OVAR 2.2 hanno evidenziato che, perlomeno nel sottogruppo di pazienti considerati platino-sensibili, il trattamento polichemioterapico con platino e taxolo è superiore rispetto al trattamento con il solo platino sia in termini di risposte obiettive che di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza a due anni. (80)

La superiorità di una combinazione chemioterapica verso il carboplatino agente singolo in pazienti recidivate platino-sensibili, è stata recentemente confermata da uno studio clinico randomizzato che ha confrontato Carboplatino/Gemcitabina vs solo Carboplatino. (81) (EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A)

TABELLA 1. ATTIVITÀ DEI SINGOLI AGENTI CHEMIOTERAPICI IN PAZIENTI CON RECIDIVA PLATINO-REFRATTARIA/RESISTENTE

AUTORE	FARMACO	RISPOSTE (%)
Trimble 1993; Gore 1995 Bolis 1999	Paclitaxel 3 w	17-22
Markman 2000; Kaern 2002;	Paclitaxel w	25-27
Kudelka 1996; Swisher 1997; Bookman 1998	Topotecan	14-18
Mutch 2007; Gordon 2000	Doxorubicina Liposomiale.	8-26
Vermorken 1995	Epidoxorubicina	12
Manetta 1997	Altretamine	17
Rose 1998	Etoposide	27
Mutch 2007; D'Agostino 2003;	Gemcitabina	6-22
Rose 2003	Docetaxel	22
Fracasso 2003	Oxaliplatino	4
Sorensen 2001	Vinorelbina	21

Poiché la probabilità di risposta ad una nuova terapia con platino è correlata alla lunghezza dell'intervallo libero da malattia, probabilmente in relazione a fenomeni di farmacoresistenza, alcuni autori hanno valutato la possibilità di incrementare questo intervallo artificialmente trattando le pazienti platino-sensibili che recidivano con agenti diversi dal platino e riservando un secondo trattamento con platino a quando gli agenti diversi dal platino non dimostrino più attività. Un altro potenziale beneficio del prolungare l'intervallo libero da trattamento con platino è la possibilità di evitare potenziali tossicità cumulative. (82,83)

La validità di tale strategia è tuttavia ancora controversa e ancora oggetto di studio. E' in corso il primo studio prospettico multicentrico italiano (MITO 8) volto a confrontare nella popolazione di pazienti con recidiva parzialmente platino-sensibile di carcinoma ovarico un trattamento a base di platino verso la Doxorubicina Liposomiale con cross over alla progressione. L'obiettivo primario dello studio e' la sopravvivenza globale. (EVIDENZA II,III)

Le pazienti che vanno incontro a progressione dopo due regimi consecutivi di mono o polichemioterapia senza evidenza di beneficio clinico difficilmente beneficeranno di ulteriori trattamenti chemioterapici e dovrebbero essere inserite in clinical trials o avviate alla miglior terapia di supporto. (RACCOMANDAZIONE B)

Terapia ormonale

Alcuni studi suggeriscono che è possibile ottenere risposte obiettive nella recidiva di tumore ovarico tramite l'uso di agenti ormonali, ed in particolare tamoxifene ed LH-RH analoghi.

Sebbene più del 40% dei carcinomi ovarici esprime recettori per gli estrogeni, non vi è una chiara relazione tra la sensibilità al tamoxifene e lo stato recettoriale.

I dati complessivi appaiono poco significativi, con una percentuale di risposte oscillante tra lo 0% e il 17%, e risultati spesso contrastanti tra i diversi studi.

Tuttavia la terapia ormonale può essere un'utile alternativa per le pazienti che non possono tollerare regimi citotossici o in cui essi hanno fallito.

(EVIDENZA II, III, RACCOMANDAZIONE C) (84,85)

Terapia chirurgica nella recidiva di tumore ovarico

Il ruolo della chirurgia nella malattia recidivata è complesso e non del tutto ben definito.

Le tre principali indicazioni alla chirurgia possono includere probabilmente l'alleviamento dell'ostruzione intestinale in determinati selezionati casi, il debulking del tumore nelle pazienti che presentano recidiva dopo un lungo periodo libero (> 12 mesi) e la rimozione di singoli siti di malattia che sono sintomatici o a crescita lenta.

Nessuna di queste eventualità è stata esaminata nell'ambito di studi randomizzati.

11.1 TUMORI A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ (BORDERLINE)

I tumori borderline rappresentano dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali e a differenza delle forme invasive tendono a manifestarsi in uno stadio più precoce ed ad un'età più giovane. Nettamente migliore rispetto alle forme invasive è sicuramente la prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni nello stadio I (che comprende il 75-85% di questi tumori) superiore al 95%.

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

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

Microscopicamente i tumori borderline possono essere tipici oppure più raramente micropapillari-cribriformi. I tumori borderline tipici sono caratterizzati da papille di variabile lunghezza con pattern di suddivisione gerarchica (cioè suddivisione in papille sempre più piccole). Le papille sono rivestite da epitelio colonnare con atipie lievi o moderate. I tumori sierosi borderline mi-

cropapillari-cribriformi sono caratterizzati da micropapille filiformi che originano da un peduncolo fibro-vascolare da cui ne risulta un tipico aspetto a testa di medusa.

Recenti studi riguardanti l'istogenesi dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità fanno riferimento ad una origine ex-novo dall'epitelio celomatico di superficie o dalle cisti da inclusione dell'epitelio celomatico stesso. Al contrario l'origine dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità si fa derivare dai tumori sierosi di tipo borderline e solo raramente ex-novo dall'epitelio di superficie. Le caratteristiche istopatologiche sono supportate da dati che vengono da studi di genetica che osservano mutazioni della proteina p53 nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi ad alto grado di malignità, e mutazioni di K-ras nella maggioranza dei carcinomi sierosi invasivi a basso grado di malignità. (86)

La categoria dei tumori sierosi borderline, pur essendo stata definita da oltre 30 anni, continua ancora oggi a creare controversie sia terminologiche, sia riguardo il significato prognostico di peculiari quadri istologici. Gli aspetti di maggiore controversia sono: i tumori sierosi borderline con o senza architettura papillare (cioè i tumori sierosi borderline tipici rispetto a quelli micropapillari/cribriformi), gli impianti peritoneali associati a tumori sierosi borderline, i tumori sierosi borderline con microinvasione stromale, il coinvolgimento da parte di un tumore sieroso borderline della superficie ovarica, i tumori sierosi borderline che recidivano. Fondamentalmente per i tumori sierosi borderline si identificano due varianti, quella tipica e la variante micropapillare-cribriforme. Questi ultimi hanno alcune peculiarità clinico-patologiche che ne permettono la caratterizzazione, ovvero una frequenza più alta di coinvolgimento della superficie ovarica, la bilateralità, un'alta associazione con tumori in stadio III e IV. I tumori sierosi borderline possono essere intracistici oppure coinvolgere la superficie ovarica. Questo aspetto istopatologico va sempre annotato, e questo vale soprattutto per i tumori sierosi borderline di tipo micropapillare che hanno rischio più elevato, rispetto alla variante classica, di presentare impianti peritoneali sia nelle forme intracistiche che in quelle con coinvolgimento della superficie ovarica. A questo proposito il significato degli impianti peritoneali rimane controverso: le proliferazioni epiteliale architeturalmente complesse a livello peritoneale, associate a tumore sieroso borderline ovarico, vengono definite "impianti", e tali reperti sono presenti in circa il 20-30% dei tumori sierosi borderline al momento della loro diagnosi. Recentemente gli impianti sono stati suddivisi in invasivi e non invasivi. Quelli invasivi, associati ad una prognosi peggiore, sono caratterizzati da una proliferazione epiteliale rigogliosa di papille che si suddividono in piccole gemme e gettoni epiteliali con risposta stromale di tipo desmoplastico; in quelli non invasivi la proliferazione epiteliale non è invece associata ad una risposta stromale, ma l'impianto viene in genere a trovarsi sulla superficie del peritoneo o in una invaginazione submesoteliale delicatamente contornata. Gli impianti peritoneali non invasivi associati a tumori sierosi ovarici borderline di tipo classico configurano una prognosi migliore, rispetto agli impianti peritoneali classificati come invasivi. Un altro discusso problema riguarda la microinvasività. Sebbene i tumori sierosi ovarici borderline siano distinti dai carcinomi invasivi sierosi di basso grado di malignità in base proprio all'invasione dello stroma, nel 10-15% dei tumori sierosi ovarici borderline si possono osservare micro-foci di invasione dello stroma. Questo reperto, proprio perché associato comunque ad una buona prognosi non deve far modificare la classificazione del tumore.

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

Come emerge dalla quasi totalità della letteratura, negli stadi iniziali di malattia (I-II), quando è desiderabile mantenere la capacità riproduttiva, è considerato adeguato un trattamento chirurgico conservativo. (87,88)

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

Nelle pazienti con malattia avanzata (stadio III) è consigliata una chirurgia radicale, sebbene, in casi selezionati, sia possibile anche in questa condizione considerare una chirurgia conservativa.

Sia per gli stadi iniziali che per quelli con malattia residua c'è scarsa evidenza che la chemioterapia e/o la radioterapia, somministrate dopo la chirurgia, possano migliorare la prognosi, già buona, di questi tumori.

Non esistono comunque studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di una terapia adiuvante o per malattia residua, ma solo studi prospettici o retrospettivi. (89)

Fattori prognostici sfavorevoli indipendenti sono comunque considerati lo stadio avanzato (stadio II e III), la necessità di eseguire la cistectomia durante la exeresi della neoplasia e livelli preoperatori elevati di Ca 125. (90)

12.1 Follow-up

Non ci sono chiare evidenze che una diagnosi precoce di recidiva migliori la risposta ai trattamenti di seconda linea e la sopravvivenza.

Nelle pazienti in stadio I e II e nelle pazienti in stadio III e IV in remissione completa è accettabile prevedere: (91)

- una visita di controllo, con esame della pelvi, ogni 3 mesi per i primi due anni, poi ogni 4 mesi per il terzo anno e quindi ogni 6 mesi per successivi due anni o fino alla comparsa di recidiva;
- Ca 125 ad ogni visita di controllo se inizialmente elevato;
- Tc addome/pelvi se clinicamente indicata;
- Rx torace se clinicamente indicato.

Nella pratica clinica, tuttavia, è usuale nelle pazienti in remissione completa di malattia effettuare un controllo periodico con esame clinico, visita ginecologica, dosaggio del Ca 125 ogni 3-4 mesi il primo anno, ogni 4-5 mesi nel secondo anno, ogni 6 mesi fino al quinto anno. Un controllo ecografico addominale e pelvico vanno eseguiti ogni 6 mesi.

Il monitoraggio del Ca 125 è lo strumento più affidabile e meno invasivo per la diagnosi preclinica di ripresa di malattia. La tomografia assiale computerizzata va effettuata in caso di incremento del marcatore indicativo di progressione di malattia. (91-93)

(EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A)

La (18) F-FDG PET/CT si è dimostrata l'indagine strumentale con buona sensibilità (88,2%), specificità (71,4%) ed accuratezza (85,4%) nella diagnosi precoce della sede di recidiva, sicuramente superiori alle altre tecniche di imaging. (94)

13.1 PROSPETTIVE FUTURE

Nuovi Agenti citotossici

Analoghi del platino

Diversi analoghi del platino sono stati studiati in relazione ad una loro possibile attività nell'ambito del carcinoma ovarico.

Di particolare interesse sono risultati ZD0473 progettato per aggirare la resistenza al platino e BR3464, ancora in fase di studio (studi di fase II). (95,96)

Nuovi taxani

Docetaxel si è dimostrato egualmente efficace rispetto il paclitaxel, pur presentando un profilo di tossicità diverso. In particolare è stata osservata una tossicità ematologica significativamente superiore rispetto al paclitaxel con una minor neurotossicità. (97)

Taxoprexin, un coniugato covalente del paclitaxel sembra avere migliore farmacocinetica e profilo tossicologico.

Sono in corso studi di fase II come singolo agente e studi di fase I in combinazione con carboplatino.

BMS-184476 e Nabpaclitaxel sono anch'essi taxani potenzialmente meno tossici del paclitaxel, studiati nell'ambito di trials di fase II. (98,99)

Altri agenti citotossici

Con particolare riguardo alla recidiva del tumore ovarico, è in corso di accertamento l'attività di NX211 (una formulazione liposomiale del lurtotecan) (100) dell'epotilone (101) e ET743 (tra-

bectedina). Quest'ultimo si è dimostrato particolarmente promettente in combinazione con la doxorubicina liposomiale: un incremento significativo della PFS, rispetto alla sola doxorubicina liposomiale (7.3 mesi vs 5.8 mesi; p .019), è stato infatti riportato all'ESMO 2008. (102)

Nuovi agenti non citotossici

Inibitori del segnale di trasduzione

Molteplici farmaci che hanno come obiettivo target molecolari sono stati sviluppati e testati. Tra questi vi sono inibitori della farnesil transferasi, inibitori della RAF-kinasi, analoghi della rapamicina, inibitori della proteina kinasi C ed inibitori dell'EGFR.

Ricordiamo in particolare

- Iressa (ZD1839), un inibitore della EGFR tirosin kinasi, che ha mostrato qualche attività nelle linee cellulari del carcinoma ovarico ed è in corso di sperimentazione in trials clinici (103);
- Erlotinib (OSI-774), un antagonista orale di EGFR tirosin kinasi, ha dimostrato attività in studi di fase II ed è in corso di valutazione (EORTC trial) come terapia di mantenimento dopo I linea con docetaxel e carboplatino;
- Trastuzumab, un anticorpo monoclonale specifico per il recettore HER2, che sembra avere un effetto sinergico con i taxani. HER2 è iperespresso in circa il 25% dei carcinomi ovarici e un recente studio ha evidenziato un suo possibile ruolo come fattore prognostico negativo. (104) Uno studio di fase II sull'utilizzo del trastuzumab come agente singolo nel carcinoma ovarico refrattario o ricorrente ha ottenuto un basso livello di risposte obiettive tra i pazienti con iperespressione di HER2. (105)
- Pertuzumab (Omnitarg), anticorpo monoclonale capace di inibire la dimerizzazione tra HER2 e gli altri membri della famiglia HER, è in corso di valutazione clinica. (106)
- Gli inibitori dei PARP, attivi sia nelle recidive platino resistenti che in quelle platino sensibili di pazienti portatrici di mutazioni del BRCA 1 e 2, attualmente in fase di valutazione clinica. (107)

L'impiego ottimale per questi nuovi agenti potrebbe essere in combinazione con i chemioterapici, in quanto i primi dati sperimentali metterebbero in luce una loro potenziale capacità di modificare la resistenza ai farmaci.

Inibitori della metalloproteinasi della matrice

Le cellule tumorali iperesprimono metalloproteinasi della matrice, che degradano la matrice extracellulare e si pensa siano coinvolte nei processi di invasione tumorale, di metastatizzazione e di angiogenesi.

Farmaci che sono stati elaborati per inibire queste proteasi vengono testati nel carcinoma ovarico, con studi di fase III che allo stato attuale sembrano però dare risultati deludenti.

Altri anti-angiogenetici

Anti-VEGF (Bevacizumab), inibitori del recettore VEGF tirosinchinasi e talidomide sono in corso di valutazione nell'ambito di studi clinici di fase I-II. In particolare, il Bevacizumab nella terapia di salvataggio è risultato in grado di determinare una risposta clinica nel 16-21% delle pazienti ed una stabilizzazione di malattia nel 52-64%. (108,109). Sono in corso due importanti studi multicentrici internazionali (GOG0218 e ICON 7) di fase III dove viene valutata l'efficacia clinica della somministrazione del Bevacizumab, in associazione o in sequenza, alla terapia di I linea con paclitaxel e carboplatino nelle pazienti con malattia in stadio III-IV.

Terapie mirate alla modulazione della farmacoresistenza

Uno dei principali problemi nel trattamento del carcinoma ovarico è quello della farmacoresistenza.

Molteplici appaiono i meccanismi molecolari implicati in tale processo e numerosi sono gli agenti studiati per superare tale problematica.

Tra questi ricordiamo la Decitabine e il PSC833 (Valspodar), un analogo non immunosoppressivo della ciclosporina che ha dimostrato una promettente attività in combinazione con platino e paclitaxel in trials non randomizzati nella terapia di II linea.

Non così promettenti i risultati in uno studio randomizzato nella terapia di I linea che, anzi, ha mostrato un incremento della tossicità complessiva senza miglioramento della sopravvivenza globale. (110)

Un altro farmaco in fase di studio è il PS341, avente come possibili bersagli proteine quali le cicline, le kinase ciclino-dipendenti e i geni oncosoppressori. Funzionerebbe come inibitore della degradazione proteica mediata dai proteosomi, favorendo l'apoptosi chemioindotta. (111)

E' verosimile che non vi sia un singolo meccanismo molecolare alla base della farmacoresistenza tumorale, per cui sia necessario pensare ad una combinazione di differenti agenti con differenti obiettivi per superare la resistenza con successo.

Immunoterapia

Le cellule del tumore ovario esprimono in quantità variabili molteplici proteine che potrebbero essere un obiettivo per l'immunoterapia.

Gli studi in corso includono anticorpi e coniugati anticorpali, vaccini, trattamenti a base di citochine e immunoterapia cellulare con cellule dendritiche e linfociti infiltranti il tumore.

Tra gli studi clinici di maggiore interesse va menzionato lo studio internazionale basato sull'uso di un anticorpo monoclonale anti-idiotipico conosciuto come ACA125 (Abagomovab) confrontato con il placebo in pazienti con carcinoma dell'ovaio stadio FIGO III e IV in risposta clinica e sierologia completa al termine del trattamento di prima linea con Carboplatino e Paclitaxel. L'obiettivo primario dello studio e' il prolungamento della sopravvivenza libera da progressione.

Anche l'uso del linfociti infiltranti il tumore e di cellule dendritiche autologhe ha ottenuto qualche risposta; non è ancora dato sapere se questo si traduca in un beneficio clinico.

Nonostante i promettenti risultati preliminari, l'efficacia della terapia intraperitoneale di consolidamento con l'anticorpo monoclonale HMFG1 (90Y-muHMFG1) non è stata confermata nell'ambito di un trial clinico randomizzato. (112)

Terapia genica

All'incirca il 5-10% dei tumori ovarici sono a carattere familiare, con mutazioni del BRCA1 o del BRCA2.

Tuttavia molti altri geni appaiono implicati nello sviluppo del carcinoma ovarico sporadico e nella sua progressione, tra cui p53, GPC3, NOEY2, OVCA1, DOC2, k-RAS, HER2/neu, c-MYC e AKT2. Ciascuno di essi è un obiettivo appropriato per strategie di terapia genica.

Alte dosi

Si sono registrati, nel corso degli anni, incoraggianti risultati in studi di fase II e studi non randomizzati sull'uso di chemioterapia ad alte dosi con PBSC o supporto midollare autologo, con evidenza di un aumento nella percentuale di risposte sia nelle pazienti con malattia platino sensibile che nelle pazienti con malattia platino resistente.

Al momento, un solo studio randomizzato di confronto tra regime standard ed alte dosi come terapia di consolidamento è stato portato a termine. Nessun vantaggio clinico è stato osservato per le pazienti sottoposte al trattamento ad alte dosi. (113)

Gli studi randomizzati eseguiti in passato per testare l'intensificazione della dose-intensity del platino non hanno finora dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale.

L'uso di chemioterapia ad alte dosi è attualmente indicato solo nell'ambito di trials clinici. (114-116) (EVIDENZA III)

Nuove schedule

In corso di valutazione sono nuove schedule con i farmaci già in uso. Interessanti risultati in termini di efficacia e tossicità sono stati registrati con l'uso del topotecan settimanale e della Doxorubicina Liposomiale con schedula quindicinale.

Ad oggi, purtroppo, l'aggiunta dei nuovi farmaci (doxorubicina liposomiale, topotecan o gemcitabina) alla combinazione paclitaxel/platino (ICON5-GOG182 trial), non si è rivelata in grado di determinare un vantaggio clinico nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato. (51)

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ MEDICINALE	INDICAZIONI TERAPEUTICHE
Carboplatino	Carboplatino Mayne	Trattamento del carcinoma ovarico
	Carboplatino Pharmacia	Trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata
	Carboplatino Teva	Trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in prima o seconda scelta
Ciclofosfamide	Endoxan	Trattamento citostatico
Cisplatino	Cisplatino Pharmacia	Farmaco singolo o in associazione ad altri chemioterapici è indicato per il trattamento di carcinoma avanzato e refrattario dell'ovaio
	Paraplatin	Trattamento del carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata
	Cisplatino Teva	In pazienti che sono state sottoposte a trattamenti chirurgici e/o radioterapeutici per tumori delle ovaie
	Cisplatino Mayne	Farmaco singolo o in associazione ad altri chemioterapici è indicato per il trattamento di carcinoma avanzato e refrattario dell'ovaio
	Cisplatino Ebewe	Monoterapia o in associazione con la chemioterapia già in atto per il trattamento di neoplasie maligne estese o metastatizzate: carcinoma dell'ovaio (stadi III e IV)
	Platamine	Singolo agente o in combinazione con altri farmaci antitumorali nei tumori dell'ovaio
	Platinex	Usato come terapia palliativa dei tumori dell'ovaio
	Pronto Platamine	Singolo agente o in combinazione con altri farmaci antitumorali nei tumori dell'ovaio
Doxorubicina	Adriblastina	Adriblastina ha dato risultati positivi inducendo regressione in varie malattie neoplastiche quali il carcinoma dell'ovaio
	Doxorubicina Ebewe	Carcinoma dell'ovaio
Doxorubicina liposomiale	Caelix	Trattamento del tumore ovarico in stadio avanzato in donne che abbiano fallito un trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino
Epirubicina	Farmorubicina	Carcinoma ovarico
	Fluorouracile ICN	Trattamento palliativo dei tumori maligni epiteliali dell'ovaio
Gemcitabina	Gemzar	In combinazione con carboplatino trattamento di pazienti con carcinoma ricorrente dell'epitelio dell'ovaio
Ifosfamide	Holoxan	Tumori maligni inoperabili sensibili all'ifosfamide quali carcinoma dell'ovaio
Paclitaxel	Anzatax	Trattamento di I linea del carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato in combinazione con cisplatino. Trattamento di II linea del carcinoma metastatizzato dell'ovaio quando la terapia standard non sia risultata efficace

	Paxene	Trattamento del carcinoma ovarico avanzato o con malattia residua in combinazione con cisplatino come trattamento di I linea. Trattamento del carcinoma ovarico metastatico dopo il fallimento della terapia di combinazione comprendente platino ma non taxani
	Taxol	Trattamento di I linea del carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato in combinazione con cisplatino. Trattamento di II linea del carcinoma metastatizzato dell'ovaio quando la terapia standard non sia risultata efficace
Tiotepa	Tioplex	Trattamento palliativo di diverse neoplasie. I risultati più incoraggianti sono stati osservati tuttavia nei seguenti tumori:, adenocarcinoma dell'ovaio
Topotecan	Hycamtin	Trattamento di pazienti affette da carcinoma metastatizzato dell'ovaio dopo esito negativo della terapia di prima o delle successive terapie
Fonte: http://www.giofil.it/		

14.1 LA PAZIENTE ANZIANA

L'incidenza e la mortalità di tumore dell'ovaio nei paesi dell'Unione Europea è rispettivamente di 18 e 12/100.000 donne/anno; l'incidenza aumenta con l'età e raggiunge il valore di 57/100.000 donne/anno nella fascia tra 70 e 74 anni

Il 50% dei casi è diagnosticato in donne con età uguale o superiore a 65 anni. (117)

I programmi di screening, anche tra le donne anziane, basati su tecniche ecografiche e livelli sierici di Ca 125 fino ad oggi non si sono mostrati efficaci nell'identificazione dei tumori dell'ovaio nelle fasi precoci. (EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE D)

Nessuna differenza rispetto alla paziente giovane sia per quanto riguarda la caratterizzazione istologica che per la stadiazione (FIGO, Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique).

E' stato dimostrato in diversi studi che indipendentemente dai fattori prognostici più significativi come il grado istologico, lo stadio e il volume della malattia residua, le pazienti anziane hanno una sopravvivenza minore rispetto alle giovani. (118)

Questa peggiore prognosi potrebbe dipendere da due fattori:

- diagnosi più tardiva rispetto alla donna giovane. (119)
- trattamenti meno tossici, ma anche meno efficaci, rispetto a quelli somministrati a donne più giovani con lo stesso stadio di malattia. (118-123)
(EVIDENZA III)

Il trattamento del carcinoma ovarico nella paziente anziana, in assenza di controindicazioni cliniche specifiche, non differisce da quello delle pazienti giovani.

Per una corretta gestione della neoplasia ovarica nella paziente anziana non è sufficiente considerare solo l'età anagrafica ed il PS, ma una serie di parametri clinici e metabolici. Le scale geriatriche multidimensionali tengono conto della comorbidità, dello stato mentale, del grado di disabilità della paziente e sono uno strumento di fondamentale importanza per l'individuazione del migliore piano terapeutico. (124)

Anche nella patologia ovarica queste scale di valutazione forniscono informazioni di carattere predittivo circa la tolleranza al trattamento e la sopravvivenza e permettono di ottimizzare il trat-

tamento in una popolazione di pazienti altamente eterogenea. (125) (EVIDENZA IV; RACCOMANDAZIONE B)

La sola età avanzata non rappresenta un criterio di esclusione al trattamento chirurgico. Come per la paziente giovane, nell'anziana è importante effettuare una citoreduzione ottimale. Anche in presenza di condizioni generali compromesse è attuabile la chirurgia con tassi di mortalità e morbilità sovrapponibili a quelli delle casistiche di pazienti non selezionate per età con un impatto significativo sulla sopravvivenza. (126,127) (EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B) E' stato inoltre dimostrato che ottimizzando il trattamento preoperatorio è attuabile la linfadenectomia pelvica e aortica senza che venga influenzata la morbilità chirurgica. (127) (EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B)

I dati sulla fattibilità di un trattamento chemioterapico di associazione (taxani e platino-derivati) nella paziente anziana con carcinoma ovarico si basano su valutazioni retrospettive estrapolando le pazienti "elderly" dal gruppo complessivo. Tali studi, pertanto, si riferiscono a popolazioni selezionate e quindi non sono necessariamente applicabili all'intera popolazione anziana. In particolare non sono disponibili studi che valutino la tolleranza della paziente anziana al trattamento attualmente considerato standard, se non una recente pubblicazione che studia la fattibilità e l'efficacia di una schedula settimanale di platino e taxolo in una popolazione di pazienti anziane. (128)

Dai dati disponibili è risultato che l'età superiore a 65 anni non è associata ad una maggiore tossicità o ad una ridotta efficacia della polichemioterapia a base di platino (129) e che le percentuali di tossicità di grado 3-4 sono sovrapponibili a quelle riscontrate in donne non anziane trattate con uguale regime terapeutico. (130) (EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B)

Tenendo in considerazione i risultati degli studi che hanno dimostrato l'equivalenza della monochemioterapia con Carboplatino rispetto alla associazione con altri agenti chemioterapici, la monochemioterapia con Carboplatino risulta particolarmente indicata nelle pazienti anziane con problemi età-correlati e/o con età superiore a 80/85 anni, e/o con diminuzione del filtrato glomerulare. (131) (EVIDENZA IV, RACCOMANDAZIONE B)

Altra opzione perseguibile è la terapia settimanale perché dotata di un profilo di tossicità più adatto alle esigenze della paziente anziana. Tra i diversi agenti chemioterapici risulta interessante il Paclitaxel per la sua attività antiangiogenetica e pro-apoptotica descritta con l'impiego settimanale. (131,132)

(EVIDENZA IV; RACCOMANDAZIONE B)

Negli studi clinici di chemioterapia di seconda linea le pazienti anziane sono scarsamente rappresentate per tale motivo la terapia dovrebbe essere personalizzata tenendo conto delle tossicità specifiche dei diversi agenti chemioterapici. (EVIDENZA IV; RACCOMANDAZIONE C). E' stato inoltre dimostrato che l'età nelle pazienti con recidiva platino-sensibile rappresenta un fattore prognostico indipendente negativo. (133)

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward Hao YWE, et al. Cancer statistics, 2008, CA. Cancer J. Clin. 58 (2008), pp. 71-96
2. Harries M, Gore M, Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis, Lancet Oncol 2002; 3 : 529-36
3. Stratton J, Pharoah P et al, A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer, Br J Obstet Gynaecol 105 : 493-499, 1998
4. Gambacciani M, Monteleone P et al, Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003 Mar,17 (1) : 139-47
5. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007 19;369:1703-10.
6. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Hartge P. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1397-405
7. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA. 2009 J15;302 :298-305
8. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. Br J Cancer. 2007 ;96:151-6

9. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause*. 2001 ;8 :70-5
10. Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004 ;48: 333-46
11. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*. 2006 ;119:2907-15
12. Venn A, Healy D et al, Cancer risks associated with the diagnosis of infertility, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003 Apr; 17 (2) :343-67
13. Dor J., Lerner-Geva L. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization Fertility and sterility 2002 2: 324-27
14. Venn A., Jones P. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol* 2001 82: 64-8
15. FIGO annual report, vol. 24, *J Epidemiol Biostat* 2001; VI : 107-38
16. Vergote I, De Brabanter J, Fyles et al, Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma, *Lancet* 2001; 357 : 176-82
17. Gershenson D.M., Advances in the management of Early stage epithelial ovarian cancer, *Asco* 2001
18. Pisano C., Greggi S., Tambaro R., et al. Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study. *Anticancer Res* 25:3501-3505, 2005
19. Bristow RE., Tomacruz RS., Armstrong DK., et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-59, 2002
20. Gadducci, P. Zola, F. Landoni, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol* 58 (1995), pp. 42-47
21. Crawford SM, Peace J. Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary? *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):47-50
22. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. COX-2 and preoperative CA-125 are strongly correlated with survival and clinical responsiveness to chemotherapy in ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 85(4): 493-498. 2006
23. Kudoh K, Ichikawa Y, Yoshida S, et al. Inactivation of p16/CDKN2 and p15/MTS2 is associated with prognosis and response to chemotherapy in ovarian cancer. *Int. J Cancer* 2002 ;99:579-82.
24. Katsaros D, Cho W, Singal R, et al. Methylation of tumor suppressor gene p16 and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 94: 685-92.
25. Wiley A, Katsaros D, Chen H, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential. *Cancer*. 2006; 107: 299-308
26. Kommos S, du Bois A, Ridder R, et al. Independent prognostic significance of cell cycle regulator proteins p16(INK4a) and pRb in advanced-stage ovarian carcinoma including optimally debulked patients: a translational research subprotocol of a randomised study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2007; 96: 306-13
27. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci V, et al. "Cyclooxygenase-2, angiogenesis, tumor cell proliferation, P-glycoprotein in advanced ovarian serous carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194 (4): 1 2003
28. Widschwendter A, Müller HM, Hubalek MM, et al. Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase in ovarian and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 ;93:407-16.
29. Raspollini MR, Taddei GL. "Tumor markers in ovarian carcinoma". *Inter J Gynecol Obstet*. In press. 2007
30. Clarke-Pearson DL. Screening for Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2009, 361;170-7
31. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: screening treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-14
32. Stirling D, Evans DG, Pichert G., et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol*. 2005 20;23(24):5588-96
33. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. Multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 ;112:40-6
34. Huhtinen K, Suviola P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009 ;100:1315-9
35. Trimbos JB, European guidelines of staging of ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10 (S1) : 8-11
36. Vergote I, De Wever I, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma : a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 71 : 431-436,1998
37. Berek JS, Trope C, et al. Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 10 : S3-S7,1999 (suppl 1)
38. Brown CL, Dharmendra B, et al. Preserving fertility in patients with epithelial ovarian cancer (EOC): The role of conservative surgery in treatment of early stage disease, *Gynecol Oncol* 2000; 76:240
39. Allen DG, et al. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16 : 349-56
40. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560-66
41. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy

- on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34
42. Rose PG, Nerenstone S, et al. A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: A Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 201a, 2002 (Abstr 802)
 43. Vergote I, van Gorp T, Amant F, et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar-Apr;18 Suppl 1:11-9
 44. ICON1 and ACTION Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003
 45. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3)
 46. Bell J, Brady MF, Young RC. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006
 47. Aabo, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patients data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists's Group, Br J Cancer* 1998; 78 (11): 1479-87
 48. Piccart MJ, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclofosamide in women with advanced epithelial ovarian cancer : three-year results, *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (9) : 674-5
 49. Du Bois A, Combe M, Rochon J, et al. Epirubicin/ paclitaxel/ carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer (OC) FIGO stages IIB-IV. An AGO-GINECO Intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004: (abstr 5007)
 50. Kristensen GB, Vergote I, Eisenhauer E, et al. First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. *ASCO* 2004: 5003
 51. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al., Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *JCO* 2009; 27:1419-1425.
 52. Scarfone G, Scambia G, Raspagliesi F, et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing paclitaxel/carboplatin (PC) versus topotecan/paclitaxel/carboplatin (TPC) in patients with stage III (residual tumor > 1 cm after primary surgery) and IV ovarian cancer (OC). *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006: 5003*
 53. Lambert HE, Rustin GJ, et al. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced ovarian epithelial carcinoma. *Ann Onc* 1997; 8: 327-33
 54. Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, et al. Randomized phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5506)
 55. Gadducci A, Sartori A, Landoni F, et al, Relationship Between Time Interval From Primary Surgery to the Start of Taxane- Plus Platinum-Based Chemotherapy and Clinical Outcome of Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Retrospective Italian Study. *JCO* 2005; 23 (4):751-58
 56. Markman M, Liu PY, et al. Phase III randomised trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial, *JCO* 2003; 21: 2460-2465
 57. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):195-8.
 58. Varia MA, Stehman FB, Bundy BN, et al. Intraperitoneal radioactive phosphorus versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *JCO* 2003, Aug 1;21(15):2849-55
 59. Bolis G, Danese S, Tateo S, et al. Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:74-8
 60. De Placido S, Scambia G, Di Vagno G, et al. Topotecan vs nihil after response to carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer. Early results of the MITO-1 study. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 2635-2642
 61. Pfisterer J, Lortholary A, Kimming R, et al. Paclitaxel/carboplatin (TC) vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan (TC-Top) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV. Interim results of a gynaecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; 22:446
 62. Conte PF, Favalli G, Gadducci A, et al. Final results of After-6 protocol 1: A phase III trial of observation versus 6 courses of paclitaxel (Pac) in advanced ovarian cancer patients in complete response (CR) after platinum-paclitaxel chemotherapy . *Proc Am Soc Oncol*, 2007; 5505
 63. Berek J, Taylor PT, McGuire WP, et al. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *JCO* 2009; Jan 20;27(3):418-25.
 64. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol*. 2000 Feb;76(2) 157-62.
 65. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results, *Lancet Oncol* 2003, 4: 277-83
 66. Fujiwara K, Markman M, Morgan M. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 97:10-15

67. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43
68. Eisenhauer E, Vermorken JB, et al. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963-68
69. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *JCO* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)
70. Harries M, Gore M. Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease, *Lancet Oncol* 2002; 3: 537-45
71. Thigpen T. Second-line therapy for ovarian carcinoma : general concepts ; ASCO 1999
72. Vergote I, Finkler N, Del Campo J. Phase 3 randomised study of canfosamide (Telcyta((R)), TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or -resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2009 Jun 8.
73. Gore M. The treatment of relapsed epithelial ovarian cancer. *Inn* : Perry MC, (Ed). American Society of Clinical Oncology educational book 2001
74. Ovarian Epithelial Cancer : Treatment guidelines. National Cancer Institute 2002
75. Markman M, Bookman MA. Second line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 5:26-35,2000
76. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):1-8.
77. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:890-896.
78. Colombo N. Cyclofosamide, adriamycin, cisplatin in recurrent platinum sensitive ovarian cancer: a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 279 (abstr 751)
79. Bolis G, Scarfone G, et al. A randomized study in recurrent ovarian cancer comparing the efficacy of single agent versus combination chemotherapy according to time to relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15: 279 (abstr 750)
80. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N. ICON and AGO Collaborators.Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;21:2099-106
81. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006; 24:4699-707
82. Kavanagh J, Tresukosol D, et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1584-8
83. Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy
84. Hasan J, Ton N, Mullaitha S. Phase II trial of tamoxifen and goserelin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2005 Sep 19;93(6):647-51
85. Du Bois A, Meier W, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum and paclitaxel refractory ovarian cancer: a randomized trial of the AGO study group ovarian cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 251-57
86. Raspollini MR, Taddei GL. Patologia degli annessi. In "Anatomia Patologica Sistematica". Gallo P e D'Amati G. Editori. UTET, Roma, 2007.
87. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2006 May;101(2):255-60
88. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Surgical management of borderline ovarian tumors: The role of fertility-sparing surgery. *Gynecol Oncol.* 2009 Apr;113(1):75-82
89. Mosconi AM. I tumori ovarici borderline, T, vol 6, n.2
90. Wu TI, Lee CL, Wu MY, et al. Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug;114(2):237-41
91. Minimum Clinical Recommendations, ESMO 2009
92. Practice Guidelines in Oncology, version II. 2004, National Comprehensive Cancer Network
93. Guidelines about Epithelial ovarian cancer, www.mdanderson.org
94. Nanni C, Rubello D, Farsad M, et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. *Eur J Surg Oncol* 2005, 11
95. Hay MP. ZD0473 Astra Zeneca. *Curr Opin Invest Drugs* 2000; 1: 263-66
96. Gore ME, Atkinson RJ, et al. ZD0473 monotherapy trial in second line ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 221a (abstr 881)
97. Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2003 15;21(10 Suppl):136-44.
98. Poole CJ, Thomas H, et al. Phase II trial of BMS-184476, a novel taxane, administered days 1 and 8 every 28 days in patients with relapsed epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 209a (abstr 832)
99. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 20;27(9):1426-31

100. Calvert AH, Grimshaw R, et al. Randomized phase II trial of two intravenous schedules of the liposomal topoisomerase inhibitor, NX211, in women with relapsed epithelial ovarian cancer: an NCIC CTG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 208a (abstr 830)
101. Ten Bokkel Huinink WW, Suflarsky J, et al. Safety and efficacy of patupilone in patients with advanced ovarian, primary fallopian, or primary peritoneal cancer: a phase I, open-label, dose-escalation study. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3097-103
102. BJ Monk, T Herzog, S Kaye, et al. A Randomized Phase III Study of Trabectedin with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) vs PLD in Relapsed, Recurrent Ovarian Cancer OVA-301. *Ann Oncol* Volume 19, Supplement 8, September 2008
103. Schilder RJ, Sill MW, Chen X. Phase II study of gefitinib in patients with relapsed or persistent ovarian or primary peritoneal carcinoma and evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 1;11(15):5539-48
104. Hogdall EV, Christensen L, et al. Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma : from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. *Cancer*, 2003, Jul 1;98 (1):66-73
105. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2 : a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group, *JCO*, 2003 Jan 15;21(2):283-90
106. Gordon MS, Matei D, Aghajanian C, et al. Clinical activity of pertuzumab (rhuMAb 2C4), a HER dimerization inhibitor, in advanced ovarian cancer: potential predictive relationship with tumor HER2 activation status. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4324-32.
107. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34
108. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25: 5165-5171, 2007
109. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25:5180-5186, 2007
110. Joly F, Mangioni C, et al. A phase III study of PSC 833 in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary cancer of the peritoneum. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 202° (abstr 806)
111. Aghajanian C, Soignet S, et al. A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 8: 2505-2511, 2002
112. Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, et al. Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):571-8.
113. Curè H, Battista C, Guastalla JP, et al. Phase III randomized trial of high dose (HDC) and PBPC support as consolidation in patients with advanced ovarian cancer: 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abstr 806)
114. Thigpen T. Dose intensity in ovarian carcinoma : Hold enough? *J Clin Oncol* 15 : 1291-1293, 1997
115. McGuire WP. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell reconstitution for solid tumors. *Curr Prob Cancer* 22:133-180, 1998
116. Stiff PJ, Veum-Stone K, et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report. *Ann Inter Med* 133: 504-515, 2000
117. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 71 (2 Suppl): 517-23, 1993.
118. William E Winter III, G Larry Maxwell, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 24 : 3621-3627, 2007
119. Grover SA, Cook EF, Adam J, et al. Delayed diagnosis of gynecologic tumors in the elderly women. Relation to National Medical Practice patterns. *Am J Med* 86;151-7, 1989
120. Alberts DS, Dahilberg S, Green SJ, et al. Analysis of patients age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide in stage III (suboptimal) and IV ovarian cancer. *Cancer* 71 (Suppl 2): 618-627, 1993.
121. Chi D, Liao J, Leon L, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma: *Gynecol Oncol* 82:532-537, 2001.
122. Thigpen T, Brandy MF, Omura GA, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71 (Suppl 2): 606614, 1993.
123. Cress RD, O'Malley CD, Leiserowits GS, et al. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 21: 1530-35, 2003
124. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, et al. Validation of multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patient. *Cancer* 77: 395-401. 1996.
125. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 16 (11): 1795-800, 2005.
126. Uyar D, Frasure HE, Markman M, et al. Treatment patterns by decade of life in elderly women (>=70 years of age) with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005
127. Giannice R, Susini T, Ferrandina G, et al. Systemic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly patients. *Cancer* 92: 2562-68, 2001.

128. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial of Ovarian cancer (MITO 5). *Crit Rev Oncol Hematol.* 66 (3): 229-36, 2008
129. Chiara S, Lionetto R, Vincenti M, et al. Advanced ovarian cancer in the elderly: results of consecutive trials with cisplatin-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 37:27- 34, 2001.
130. Ceccaroni M, D'Agostino G, Ferrandina G, et al. Gynecological malignancies in elderly patients: is age 70 a limit to standard-dose chemotherapy? An Italian retrospective toxicity multicentric study. *Gynecol Oncol.* 85(3):445-50, 2002.
131. Pignata S, Vermorken JB. Ovarian cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 49 (1): 77-86, 2004
132. Repetto L. La chemioterapia nel paziente anziano. *Tumori vol 1 (suppl) N 5,* 2002
133. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, et al. Poor outcome of elderly patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: Results from the SOCRATES retrospective study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Jan 27