

IL PERCORSO DIAGNOSTICO DELLA MASSA PELVICA: RUOLO DELL'IMAGING RADIOLOGICO ED ECOGRAFICO

Introduzione

I 4 capitoli affrontati, nell'ambito dell'imaging (ecografico e radiologico), riguardano:

- A. lo screening del carcinoma ovarico*
- B. il percorso diagnostico della massa pelvica*
- C. lo staging del carcinoma ovarico*
- D. il follow up del carcinoma ovarico*

Il documento prodotto contiene delle raccomandazioni in merito a:

- quali siano gli esami radiologici ed ecografici indispensabili in ciascuna delle suddette fasi
- modalità di refertazione dei medesimi in quanto è essenziale utilizzare un lessico comune e quindi effettuare una refertazione univoca e condivisibile. Se per l'ecografia ostetrica tale attitudine è la prassi (le prime linee guida SIEOG risalgono al 1996), per l'ecografia ginecologica non si può dire altrettanto e molto spazio è lasciato alla "fantasia" del singolo operatore. Pur sapendo che l'esperienza dell'operatore è fondamentale nel definire la patologia ovarica ("Subjective assessment of ultrasound images by experienced clinicians is the best way of characterizing ovarian pathology") (*Kaijser J et al.. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Jan;41(1):9-20.*), standardizzare la modalità di esecuzione e di refertazione dell'ecografia è indispensabile per poter confrontare e condividere le casistiche e quindi poter valutare l'attendibilità, in termini di sensibilità/specificità e accuratezza, della metodica di imaging che utilizziamo quotidianamente.

Revisione della Letteratura

A). Lo screening del carcinoma ovarico

Le Società Scientifiche italiane ed internazionali sono concordi nell'affermare che lo screening per il cancro ovarico nella popolazione generale non è raccomandato.

Lo screening potrebbe invece essere opportuno nella popolazione ad alto rischio per cancro ovarico. Di seguito vengono riportati i più importanti trial sullo screening del cancro ovarico, le linee guida e le raccomandazioni delle principali Società Scientifiche.

Nel 2011 è stato pubblicato su JAMA un trial condotto su oltre 78000 donne (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial, NCT*

NCT00002540), randomizzate ad uno screening per cancro ovarico con ecografia transvaginale (TV) e dosaggio del Ca125 sierico annuali vs abituale controllo ginecologico senza ecografia e Ca125. Nel gruppo sottoposto a screening non è stata osservata una riduzione della mortalità per cancro ovarico a fronte di un aumento delle complicanze.

Buys SS et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 2011 Jun 8;305(22):2295-303

E' attualmente in corso un altro trial (*United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS), NCT00058032*) a tre bracci (con due strategie di screening, Ca125 solo e Ca125 + Ecografia TV, e un braccio di controllo), che si propone di confrontare la sopravvivenza di 200.000 donne in età postclimaterica. Lo screening proposto è diverso rispetto a quello proposto nel PLCO screening trial per l'uso di algoritmi interpretativi del Ca125 e dell'imaging ecografico e per la presenza di una gestione centralizzata, definita a priori tramite specifici protocolli, delle anomalie rilevate dallo screening. I risultati dello studio saranno disponibili nel 2014/2015.

La **U.S. Preventive Services Task Force** afferma che le donne asintomatiche, senza mutazioni genetiche note che aumentino il rischio di cancro ovarico, non debbono essere sottoposte a screening per carcinoma ovarico (D*). Lo screening annuale con ecografia TV e dosaggio del Ca125 sierico non diminuisce la mortalità per cancro ovarico e d'altra parte può essere dannoso comportando interventi chirurgici maggiori in donne non affette da cancro. Pertanto i rischi dello screening per cancro ovarico sono superiori ai benefici.

Sono identificate come donne ad aumentato rischio di cancro ovarico quelle in cui è stata riscontrata una mutazione BRCA1 o BRCA2, in cui sia stata diagnosticata una Sindrome di Lynch o che abbiano una storia familiare (2 o più parenti di primo o secondo grado con storia di cancro ovarico o di una combinazione di cancro mammario e cancro ovarico; per le donne discendenti dagli Ebrei Ashkenazi, 1 parente di primo grado o 2 parenti di secondo grado dalla stessa parte della famiglia, con cancro mammario o ovarico). Le donne con una storia familiare di cancro ovarico/mammario dovrebbero essere indirizzate ad una consulenza genetica.

Moyer V. A. Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement - Ann Intern Med. 2012;157:900-904.

**D: The USPSTF recommends against routinely providing [the service] to asymptomatic patients. The USPSTF found at least fair evidence that [the service] is ineffective or that harms outweigh benefits.*

L'**American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)** non raccomanda lo screening per il tumore ovarico in donne asintomatiche a basso rischio (sono ad alto rischio le donne con accertata mutazione BRCA1-2); suggerisce piuttosto di prestare attenzione a segni e sintomi di carcinoma ovarico (dolore pelvico o addominale, aumento delle dimensioni o gonfiore addominale, difficoltà ad alimentarsi o sensazione di pienezza, frequenza urinaria o urgenza), a cui devono seguire esami di approfondimento.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2011;117:742-6

L'**American Cancer Society** afferma che nessun test di screening ha dimostrato di essere efficace e sufficientemente accurato per la diagnosi precoce del tumore ovarico.

Tuttavia, alle donne che sono ad alto rischio (storia familiare di cancro ovarico o mammario, donne con pregresso carcinoma mammario, donne con accertata mutazione BRCA1-2, malattia infiammatoria pelvica, Sindrome di Lynch accertata, uso di soli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa) si può offrire la combinazione di un attento esame pelvico, ecografia transvaginale, e il dosaggio del Ca125 sierico anche se "non si sa quanto utili siano tali esami nel migliorare la sopravvivenza".

American Cancer Society. Cancer Facts & Figure 2012. Atlanta: American Cancer Soc; 2012.

Il **National Institute of Health** (NIH) non raccomanda lo screening nella popolazione generale; raccomanda lo screening delle donne ad alto rischio (cioè quelle con 2 o più parenti di primo grado con pregresso tumore ovarico o mammario o una documentata mutazione BRCA) con l'esame pelvico, l'ecografia transvaginale e il dosaggio del Ca-125 almeno 1 volta all'anno; raccomanda l'ovariosalpingectomia profilattica al completamento del percorso riproduttivo e comunque dopo i 35 anni, in donne con una accertata mutazione BRCA.

NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA. 1995 Feb 8;273(6):491-7.

Il **National Comprehensive Cancer Network** (NCCN) non raccomanda lo screening nella popolazione generale; raccomanda lo screening delle donne ad alto rischio (cioè quelle con una storia familiare di tumore ovarico o mammario o una documentata mutazione BRCA) con l'ecografia transvaginale e il dosaggio del Ca-125 ogni 6 mesi, a partire dall'età di 35 anni o a partire da 5-10 anni prima dalla più giovane età al momento della diagnosi di carcinoma ovarico nei parenti; raccomanda di prendere in considerazione l'ovariosalpingectomia profilattica al completamento del percorso riproduttivo in donne con una accertata mutazione BRCA.

National Comprehensive 36. Cancer Network Practice Guidelines in Oncology: ovarian cancer and genetic screening.

(Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics)

La **Canadian Task Force on the Periodic Health Examination** non raccomanda lo screening in donne asintomatiche ed a basso rischio; ha riscontrato dati insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello screening per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio.

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994; 869-81.

La **Cancer Genetics Studies Consortium Task Force** raccomanda che le portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 vengano sottoposte a screening annuale o semestrale mediante ecografia TV e dosaggio del Ca125 a cominciare da un'età compresa fra i 25 e i 35 anni. Non viene espressa una raccomandazione in merito all'annessiectomia profilattica.

Burke W et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997; 277: 997-1003.

Lo **Health Services/Technology Assessment** non raccomanda lo screening in donne asintomatiche e a basso rischio e ritiene che i dati siano insufficienti a esprimere raccomandazioni sia contro che a favore dello screening per il carcinoma ovarico nelle donne ad alto rischio (Grade C recommendation)

Columbia University Medical Center. Guide to clinical preventive services, Second Edition (<http://cpmcnet.columbia.edu/texts/gcps/gcps0024.html>)

L' **American College of Radiology** (ACR) considera l'uso di tutte le tecniche di imaging nello screening per carcinoma ovarico di donne con rischio nella media con un criterio di appropriatezza di 1-2 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

Per le donne ad alto rischio (storia personale di cancro mammario, storia familiare di cancro mammario o ovarico, sospetta o nota mutazione predisponente o riscontro di Ca125 elevato) l'ecografia TV è considerata con un criterio di appropriatezza di 6, l'ecografia transaddominale con un criterio di appropriatezza di 4 e le altre tecniche di imaging con un criterio di appropriatezza di 1-2.

*ACR Appropriateness Criteria ovarian cancer screening. 1996 (revised 2012). NGC:009255
American College of Radiology - Medical Specialty Society*

Lo **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** affermano che lo screening per il cancro ovarico in gruppi ad alto rischio (almeno 2 parenti di primo grado con storia di cancro ovarico o mammario, vedi documento originale per miglior definizione del rischio), accertata mutazione BRCA 1-2 e Sindrome di Lynch) dovrebbe essere proposto nel contesto di uno studio di ricerca. I programmi di screening per le donne ad aumentato rischio di cancro ovarico dovrebbero includere meccanismi di sostegno emotivo e psicologico. Le donne con mutazioni genetiche BRCA1 o BRCA2 dovrebbero essere informate riguardo alla possibilità di essere sottoposte ad ooforectomia profilattica e alla rimozione delle tube di Falloppio in un momento pertinente della loro vita.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.] Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Released 2003 Oct (reaffirmed 2011)

Il **Comprehensive Cancer Centre the Netherlands** afferma che a causa della impossibilità di rilevare il cancro ovarico in fase iniziale, lo screening della popolazione generale finora non è stato utile. Solo le donne con un alto rischio di cancro ovarico ereditario (non ulteriormente specificato)

sono attualmente sottoposte a screening annuale con visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio sierico del Ca 125.

Comprehensive Cancer Centre the Netherlands - Disease Specific Society, Ovarian carcinoma. Released 2009 Oct 1

Infine nel documento italiano di indirizzo del **Piano Nazionale Linee Guida (PNLG) “Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico “** sono riportate le seguenti raccomandazioni, con la relativa forza della raccomandazione e i livelli di evidenza.

- Le donne non ad alto rischio non dovrebbero essere sottoposte a procedure di screening per il carcinoma dell'ovaio (D*)
- In caso di sospetta sindrome HBOC (sindrome del carcinoma ereditario della mammella/ovaio , 5 o più casi in familiari di primo e secondo grado o almeno 3 casi di carcinoma mammario od ovarico a insorgenza precoce, cioè prima dei 60 anni di età) si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico (livello V§), dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale (livello II-III§) fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annessiectomia profilattica (C*).
- Nelle portatrici di mutazioni BRCA1/2 si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi annessiectomia profilattica (B*).

PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico

** Forza della raccomandazione:*

B = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata

C = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento

D = l'esecuzione della procedura non è raccomandata

§ Livello di evidenza

II = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

III = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi

V = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo

Tabella: Riassunto delle indicazioni delle principali Società Scientifiche sullo screening per carcinoma dell'ovaio

Linea guida	Indicazione allo screening	Pazienti ad elevato rischio	Tipologia di screening	Timing dello screening	Annessiectomia profilattica
U.S. Preventive Services Task Force	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di	- BRCA1 o BRCA2 - Sindrome di Lynch - ≥ 2 parenti di I/II°	--	--	--

	cancro ovarico	con cancro ovaio/mammella*			
ACOG	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	-BRCA1 o BRCA2	--	--	--
American Cancer Society	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- storia familiare "strong" di cancro ovarico o mammario - pregresso ca. mammario, - BRCA1-2 - malattia infiammatoria pelvica, - Sindrome di Lynch - uso di soli estrogeni come HRT dopo la menopausa	Esame pelvico Eco Tv Ca125	--	--
NIH	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA 1-2 - Storia familiare di ca. ovaio/mammella	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Almeno 1 volta all'anno	In donne con una accertata mutazione BRCA, al completamento del percorso riproduttivo e comunque dopo i 35 anni d'età
NCCN	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA - Storia familiare di carcinoma ovaio/mammella	Eco Tv Ca125	Ogni 6 mesi a partire dall'età di 35 anni o a partire da 5-10 anni prima della più giovane età al momento della diagnosi di ca. ovarico nei parenti	In donne con una accertata mutazione BRCA, al completamento del percorso riproduttivo
Cancer Genetics Studies	--	BRCA1 !!!! NON BRCA 2	Eco Tv Ca125	Ogni 6 /12 mesi a partire da	--

Consortium Task Force				un'età compresa fra i 25 e i 35 anni	
Canadian Task Force on the Periodic Health Examination	NO	NO			
Health Services/ Technology Assessment	NO	NO			
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA 1-2 - Sindrome di Lynch - Storia familiare di ca. ovaio/mammella	-- Deve includere sostegno psicologico	--	In donne con una accertata mutazione BRCA, in un "momento opportuno della loro vita"
Comprehensive Cancer Centre the Netherlands	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	--	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Ogni anno	--
PNLG	NON in pazienti asintomatiche, a basso rischio di cancro ovarico	- BRCA1 o BRCA2 - sospetta sindrome HBOC	Esame pelvico Eco Tv Ca125	Ogni 12 mesi	- In donne con sospetta sindrome HBOC discutere l'opzione al completamento dell'attività riproduttiva o dai 36 anni di età. - In donne con accertata mutazione BRCA1/2 proporre l'opzione

*per le discendenti di Ebrei Ashkenazi, 1 parente di primo grado, o 2 parenti di secondo grado dalla stessa parte della famiglia, con cancro mammario o ovarico

B). La diagnosi della massa pelvica

Ruolo dell'ecografia

L'Ecografia è lo strumento più utilizzato per la diagnosi e/o la conferma di sospetto clinico di massa pelvica: essa offre infatti le migliori opportunità diagnostiche, grazie alla sua capacità di definire con accuratezza le caratteristiche morfologiche degli organi pelvici e alla possibilità di eseguire contestualmente anche la valutazione dinamica quali-quantitativa della vascolarizzazione della massa.

PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico

Per la valutazione della massa annessiale il **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** (RCOG) afferma che l'approccio transvaginale è preferibile rispetto all'approccio trans addominale poiché più sensibile.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of suspected ovarian masses in premenopausal women.

London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 Nov. 14 p. (Green-top guideline; no. 62).

Per quanto riguarda le masse pelviche annessiali, l'ecografia transvaginale consente non solo di confermare il sospetto clinico/porre diagnosi della presenza di una massa, ma anche di stimarne la benignità/malignità attraverso la valutazione di alcuni parametri.

Negli ultimi 30 anni sono stati proposti molti parametri ecografici, eventualmente raggruppati in "score", per la valutazione della natura delle masse pelviche annessiali. In particolare negli ultimi 10 anni, gli studi che hanno avuto maggiore diffusione sono stati gli studi IOTA (International Ovarian Tumors Analysis). I primi lavori hanno proposto una classificazione ecografica delle masse pelviche (1) ed una serie di modelli per stimarne la benignità/malignità (logistic regression (LR) model 1, LR2, Simple rules) (2-4); sono poi seguiti studi di validazione esterna e i confronti con differenti modelli predittivi di benignità/malignità (5-7).

Il primo step per una adeguata valutazione delle massa annessiale dovrebbe pertanto prevedere una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (Vedi **Appendice 1**: Refertazione dell'ecografia transvaginale IOTA).

Di fronte ad una massa annessiale la Letteratura propone score ecografici oppure misti (ecografia \pm stato menopausale \pm marcatori sierici) per determinarne la benignità/malignità della massa.

Vengono di seguito riportati quelli attualmente ritenuti più accurati.

- **Risk of Malignancy Index (RMI)**: score misto basato su ecografia & stato menopausale & marcatori sierici (8)

RMI combina tre caratteristiche pre-chirurgiche: il dosaggio del CA125 sierico (UI / ml) (CA125), lo stato menopausale (M) e un punteggio ecografico (U).

RMI è il prodotto del punteggio ecografico, dello stato menopausale e del CA125 (inteso come valore assoluto) (**RMI = U x M x CA125**)

Il punteggio ecografico è elaborato con 1 punto per ciascuna delle seguenti caratteristiche: cisti multiloculare, aree solide, metastasi, ascite e lesione bilaterale.

U = 0 (per un punteggio ecografico di 0)

U = 1 (per un punteggio ecografico di 1)

U = 3 (per un punteggio ecografico di 2-5).

Lo stato menopausale è elaborato come 1 = pre-menopausa e 3 = post-menopausa.

Il cut off oltre il quale RMI è predittivo di una lesione maligna varia negli studi e nelle diverse linee guida, ma il cut off più spesso adottato è 200.

Nel tempo sono state elaborate ulteriori varianti del primo RMI (RMI I) chiamate RMI II, RMI III ed RMI IV, ma sensibilità e specificità dei tre score sono risultate sovrapponibili: la Letteratura afferma pertanto che la scelta di quale versione utilizzare può essere basata sulla preferenza del Curante (9).

Utilizzando un cut-off di 200 la Sensibilità del RMI è del 67%, la Specificità del 95%.

(*Van Holsbeke C et al. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. Clin Cancer Res 2012; 18: 815–825*).

➤ **Simple rules:** score ecografico (4)

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE PREDITTIVE DI "MALIGNITA"

M1: TUMORE IRREGOLARE SOLIDO

M2: ASCITE

M3: N° > 4 PAPILLE ENDOFITICHE

M4: TUMORE MULTILOCULARE SOLIDO CON DIAMETRO > MM 100

M5: LESIONE ALTAMENTE VASCOLARIZZATA

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE PREDITTIVE DI "BENIGNITA"

B1: CISTI UNILOCULARE

B2: CISTI UNILOCULARE-SOLIDA (con componente solida del diametro maggiore di mm 7)

B3: CONI D'OMBRA

B4: CISTI MULTILOCULARI "SMOOTH"

B5: LESIONE AVASCOLARE

- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di malignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di benignità: la lesione è classificata come maligna (**≥ 1 M e nessuna B = maligna**).
- Se sono presenti 1 o più caratteristiche ecografiche predittive di benignità e non è presente nessuna caratteristica ecografica predittiva di malignità: la lesione è classificata come benigna (**≥ 1 B e nessuna M = benigna**).

- In tutti i casi intermedi la lesione è classificata come incerta ($\geq 1 \text{ M e } \geq 1 \text{ B} = \text{incerta}$; nessuna M e nessuna B = incerta).

Applicando le Simple rules (e l'ecografia di II livello in caso di esito incerto delle Simple rules) si raggiungono una Sensibilità del 90% e una Specificità del 93% (*Timmerman D et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. BMJ 2010; 341: c6839*).

Un studio prospettico multicentrico pubblicato nel 2013 ha dimostrato che la performance diagnostica delle IOTA Simple rules per la caratterizzazione preoperatoria delle masse annessiali viene mantenuta anche quando l'ecografia viene eseguita da ecografisti con differenti background di formazione e di esperienza (*Sayasneh A et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. Br J Cancer. 2013 May 14*). Questo lavoro supporta pertanto l'applicazione delle Simple rules anche in centri di primo livello.

Alcune linee guida attualmente disponibili, a fronte di una massa annessiale, raccomandano l'utilizzo di questi score:

Lo **Scottish Intercollegiate Guidelines Network** afferma che il RMI è lo strumento di scelta per predire la malignità di una massa ovarica e raccomanda l'invio ad un centro di riferimento delle pazienti con un RMI > 200 (C*).

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.] Epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. Released 2003 Oct (reaffirmed 2011)

* C = A body of evidence including studies rated as 2+ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++

2++ High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal

Il **National Institute for Health and Clinical Excellence** (NICE) raccomanda l'uso del RMI I: in caso di RMI I ≥ 250 raccomanda l'invio della paziente ad un team specialistico multidisciplinare.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 122: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (2011)

Il **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** (RCOG) afferma che una stima del rischio di malignità è essenziale nella valutazione della massa ovarica (B*); raccomanda l'uso del Risk of Malignancy Index I (RMI I) o, in alternativa nelle donne in premenopausa, delle "simple rules" sviluppate dal gruppo IOTA (B*).

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). Management of suspected ovarian masses in premenopausal women. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2011 Nov. 14 p. (Green-top guideline; no. 62)

*B = A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias

1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias

2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal

Ruolo dell'imaging radiologico

La Risonanza Magnetica (RM) viene utilizzata come metodica "problem solving" in caso di masse indeterminate all'indagine ecografica, con una sensibilità dell'81% ed una specificità del 98% nella loro caratterizzazione (10). La RM può infatti contribuire alla diagnosi sull'origine della massa (uterina o ovarica) e alla differenziazione tra una forma benigna ed una maligna (11, 12)

Sia in età riproduttiva che nel periodo post-menopausale l'uso della RM, in caso di esame ecografico non conclusivo o tecnicamente limitato, è considerato dall' **American College of Radiology** con un criterio di appropriatezza 5 (esame che può essere appropriato) (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

Ev-Toaff AS, Horrow MM, Andreotti RF, Lee SI, DeJesus Allison SO, Bennett GL, Brown DL, Glanc P, Horowitz NS, Javitt MC, Podrasky AE, Scoutt LM, Zelop CM, Expert Panel on Women's Imaging. ACR Appropriateness Criteria clinically suspected adnexal mass. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009.

La Tomografia Computerizzata (TC) in questo ambito non è utile a causa della bassa risoluzione di contrasto, fatta eccezione per il riscontro di alcune tipiche calcificazioni (ad esempio elementi dentari nel contesto di cisti dermoidi) o per la presenza di macroscopiche quantità di tessuto adiposo (13).

La FDG PET/TC nella caratterizzazione metabolica di massa pelvica presenta un ruolo ancora controverso. Attualmente non esiste alcuna indicazione all'utilizzo di questa metodica di medicina nucleare in tale scenario clinico; tuttavia, negli ultimi anni, in particolare con l'avvento dei tomografi ibridi PET/TC, è stata indagata l'accuratezza diagnostica della FDG PET/TC nel discriminare tra lesioni annessiali benigne e maligne e i risultati dei pochi studi pubblicati appaiono incoraggianti (vedi tabella seguente).

Sulla base dei risultati di questi studi si può affermare che l'esame ibrido PET/TC con FDG potrebbe rappresentare un valido strumento per la caratterizzazione di masse annessiali di natura indeterminata. Tuttavia, al momento non se ne può raccomandare l'utilizzo routinario, in primo luogo poiché tale approccio non risulterebbe "cost-effective", in secondo luogo poiché, nonostante l'elevata sensibilità e specificità, si avrebbe una probabilità non trascurabile di ottenere risultati falsi negativi (tumori borderline, tumori a basso grado, adenocarcinomi microinvasivi ed alcuni tipi istologici come i carcinomi mucinosi e a cellule chiare) oppure falsi positivi (fibromi, miomi, follicolo ovarico/corpo luteo nelle donne in età fertile) (13b-e).

L'**Appendice 2** riporta la proposta di Flow-chart riassuntiva dell'approccio diagnostico alla massa pelvica: l'esecuzione di una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA (Vedi Appendice 1) consente l'applicazione delle "Simple rules" in qualsiasi Centro a cui la donna afferisca: se la massa annessiale risulta classificata come maligna o di incerta interpretazione la paziente deve essere inviata ad un Centro dove possano essere dosati Ca125 ed HE4 e dove possa essere calcolato il RMI, integrando il dato ecografico, il dosaggio del Ca125 e lo stato menopausale:

- se RMI > 200: la paziente viene inviata a staging radiologico con TC torace-addome ed eventuale FDG PET/TC (vedi stadiazione).

- se RMI < 200: la paziente viene inviata a follow up

- se RMI ed ecografia danno indicazioni discordanti: la paziente viene inviata a RM pelvi con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) per una migliore caratterizzazione della massa pelvica.

Il dosaggio dell'HE4 permetterà di calcolare anche lo score ROMA (vedi documento del Gruppo di Lavoro Laboratorio) per ciascuna paziente con massa pelvica Incerta o Maligna. Tali dati verranno registrati prospetticamente al fine di valutare l'accuratezza di tale score nella nostra popolazione.

C. Lo Staging del carcinoma ovarico

La maggior parte dei tumori ovarici è diagnosticata in uno stadio avanzato (III e IV stadio) quando la neoplasia si è ormai estesa oltre la pelvi (14).

Il ruolo delle tecniche di imaging consiste nel valutare pre-operativamente l'estensione della malattia (si stima che la laparotomia sottostadi fino al 40% dei tumori ovarici) e provare a predire la reseccabilità chirurgica (15-19).

La Risonanza Magnetica e la Tomografia Computerizzata (TC) sono state entrambe utilizzate per studiare la reseccabilità del tumore, nel tentativo di riuscire a selezionare le pazienti da indirizzare ad una chirurgia effettivamente citoreducitiva oppure ad una chemioterapia neoadiuvante preoperatoria (20-25). Le tecniche di radiologia tradizionale (Rx torace, clisma opaco, urografia) possono considerarsi invece sorpassate da queste tecniche di imaging (26-29).

Ad oggi tuttavia non esiste un set di caratteristiche radiologiche predittive di citoreducibilità universalmente applicabili che possa risparmiare alla paziente con carcinoma ovarico avanzato la valutazione intraoperatoria. I modelli predittivi che hanno utilizzato caratteristiche radiologiche per

predire l'outcome chirurgico hanno raggiunto buone sensibilità e specificità all'interno di piccole coorti, ma non si sono rivelati universalmente applicabili (Vedi tabella).

Aldilà della valutazione di citoriducibilità, una corretta stadiazione pre-operatoria permette di pianificare al meglio l'intervento chirurgico della paziente (sede in cui realizzare l'intervento, tipo di equipe, tempi chirurgici).

La TC con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) è la modalità di scelta nella valutazione pre-operatoria del tumore ovarico: ha un'accuratezza complessiva del 94% (19), identificando le eventuali metastasi peritoneali, omentali, epatiche, spleniche e linfonodali (30). Le apparecchiature TC più recenti, multistrato, possono identificare, attraverso ricostruzioni multiplanari, impianti peritoneali di circa 5 mm (specificità 100%; accuratezza diagnostica 80% per tutti i siti, fatta eccezione per la pelvi ed il diaframma) (21,22). Il limite principale dell'esame TC è quello di non riuscire ad identificare nodularità < 5 mm, specialmente in assenza di ascite (20, 23, 31).

Nessuna sostanziale differenza è stata riscontrata nella valutazione dell'estensione della malattia tra TC ed RM (21, 25). Complessivamente l'accuratezza diagnostica della RM è del 93% (32), tuttavia il ruolo di questa metodica è limitato per una maggiore disponibilità di apparecchiature TC ed un minor costo dell'esame tomografico. La RM è utilizzata in pazienti con controindicazioni all'esame TC (allergia allo iodio) e in pazienti in cui l'esame TC sia non conclusivo (33-35).

L'uso della TC (addome) è considerato con un criterio di appropriatezza 9 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato) dall' **American College of Radiology**; ACR appropriateness criteria, 2009. La RM ha un criterio di appropriatezza di 5 (venendo utilizzata come esame "problem solving") così come l'ecografia transvaginale.

La TC del torace ha un criterio di appropriatezza di 4.

Le linee guida **NICE 2011** raccomandano, in caso di sospetto clinico ed ecografico di carcinoma ovarico, l'esecuzione di una TC pelvi+addome, includendo il torace se clinicamente indicato. Queste linee guida specificano inoltre di non utilizzare la RM come esame di routine nella donna con sospetto cancro ovarico.

National Collaborating Centre for Cancer. Ovarian cancer. The recognition and initial management of ovarian cancer. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Apr. 28 p.(Clinical guideline; no. 122).

Nella **ri-stadiazione** di una massa pelvica sottoposta a chirurgia non radicale la TC addome con mezzo di contrasto (previa valutazione allergologica e valutazione della funzionalità renale) è l'esame di scelta (36), da effettuarsi tra i 7 ed i 35 giorni dall'intervento chirurgico (37-39).

Tabella: Studi che hanno analizzato il ruolo della TC per predire l'outcome chirurgico
(Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan;20 Suppl 1:S1-11)

Attualmente le linee guida nazionali ed internazionali non prevedono l'utilizzo della FDG PET/TC nella stadiazione dei tumori ovarici, principalmente per la scarsità di studi prospettici che abbiano valutato l'impatto di tale metodica in questo scenario clinico. Tuttavia si riscontra un interesse crescente verso il potenziale ruolo della PET in tale ambito e da alcuni studi recenti emerge come la FDG PET/TC, utilizzata in combinazione con la TC con mdc, risulti utile sia nell'identificazione di metastasi a distanza, sia nella valutazione di reperti dubbi all'imaging convenzionale.

La PET/TC è caratterizzata da un'elevata sensibilità nell'identificazione di metastasi peritoneali di dimensioni ≥ 1 cm e di adenopatie ≥ 7 mm. Dai risultati di tali studi emerge che l'accuratezza diagnostica in fase di stadiazione raggiunge valori di 69-75%; sembra, inoltre, che la FDG PET/TC sia molto utile nel discriminare tra pazienti con malattia in stadio IIIc-IV e pazienti con malattia in stadio I-IIIb.

In sostanza, la FDG PET/TC nella stadiazione del tumore ovarico rappresenta una metodica diagnostica importante, da utilizzare come esame complementare alle altre tecniche di imaging: in particolare, se ne può indicare l'utilizzo in caso di sospetto clinico di malattia avanzata, ma imaging convenzionale negativo o in caso di reperti dubbi alla TC e/o alla RM.

Il suo maggiore vantaggio è rappresentato dalla capacità di identificare l'eventuale disseminazione extra-addominale di malattia (39b-d).

D. Il Follow up del carcinoma ovarico

PNLG: Il follow up delle pazienti trattate per carcinoma ovarico ha il duplice scopo di verifica dello stato di malattia e di valutazione di eventuali complicanze dei trattamenti.

La ripresa di malattia interessa prevalentemente la pelvi, la sierosa peritoneale-intestinale, i mesi e il retroperitoneo: la sede e la sintomatologia, in genere tardiva, rendono difficile una diagnosi precoce. Non vi sono studi clinici controllati che definiscano un comportamento standard in questo ambito.

Nella pratica corrente il controllo periodico in una paziente affetta da carcinoma epiteliale dell'ovaio, sottoposta a trattamento chirurgico e chemioterapico di prima linea, con assenza clinica di malattia, comprende: anamnesi patologica prossima, esame obiettivo generale, esame obiettivo pelvico, dosaggio del Ca125.

La rivalutazione di tali pazienti avviene ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni, in relazione alla più frequente ripresa della malattia in questo periodo, e quindi ogni 6 mesi per almeno 10 anni(36) .

L'esame obiettivo retto-vaginale è importante in quanto permette di diagnosticare una recidiva in sede pelvica, presente in più del 60% dei casi di ripresa di malattia.

L'incremento del Ca125 costituisce il primo indicatore di recidiva in circa il 70% delle pazienti e può anticipare l'evidenza clinica con una mediana di 4 mesi. Un valore negativo di Ca125 non esclude la ripresa di malattia.

La combinazione di Ca125, esame clinico generale e visita ginecologica permette di identificare il 90% delle pazienti affette da recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio(40) .

Non vi è accordo sulla necessità di un trattamento in presenza di rialzo del Ca125 e in assenza di evidenza clinica di malattia; non esiste infatti dimostrazione che un trattamento così precoce sia di qualche vantaggio sulla sopravvivenza in pazienti candidate a una terapia palliativa(41) .

Il trial randomizzato MRC OV 05/EORTC 55955 era volto a valutare il beneficio di un trattamento chemioterapico basato sul Ca125 in confronto a un trattamento effettuato al momento della verifica clinica della recidiva: non è stato dimostrato alcun vantaggio di sopravvivenza (42).

Indagini radiologiche effettuate di routine non hanno dimostrato miglioramenti nella diagnosi di ripresa di malattia; quindi è consigliabile un impiego individualizzato.

In particolare indagini strumentali ecotomografiche e tomografia assiale computerizzata non possono sostituire in alcun modo l'esame clinico e la visita ginecologica, in relazione all'alta percentuale di ripresa pelvica con imaging negativo.

Ecografia, TC, RM e PET possono invece essere d'aiuto in termini di approfondimento diagnostico nel momento in cui vi sia un sospetto clinico o un incremento del Ca125 (43-45).

PNLG5 Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico DOCUMENTO D'INDIRIZZO Data di pubblicazione: marzo 2004 - Available at: http://www.snlg-iss.it/lgn_carcinoma_ovarico

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): raccomanda la visita (esame obiettivo generale ed esame pelvico) ogni 2-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 3-6 mesi per i successivi 3 anni e poi una volta all'anno, sempre associata al dosaggio del Ca125 se inizialmente elevato. L'uso dell'ecografia nel follow up è raccomandato per le pazienti che siano state sottoposte ad un trattamento chirurgico fertility-sparing. L'imaging con Rx torace/TC/RMN/TC-PET/PET (categoria 2B per PET sola) è da effettuarsi solo su indicazione clinica. E' importante educare le pazienti al riconoscimento dei sintomi di potenziale recidiva (dolore pelvico, distensione addominale, difficoltà dell'alvo, perdita di peso, "fatigue" ..) (2A).

*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer. Version 1.2013
(Available at <http://www.nccn.org>)*

Il **National Institute of Health (NIH)** raccomanda un follow up con anamnesi, esame fisico e pelvico e Ca125 ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni mentre i successivi appuntamenti possono essere diradati. L'imaging ecografico e radiologico è indicato solo in presenza di un sospetto di recidiva.

NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA. 1995 Feb 8;273(6):491-7.

Il **Comprehensive Cancer Centre the Netherlands** raccomanda la visita (esame obiettivo generale ed esame pelvico) ed il dosaggio del Ca125 ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi nel terzo anno e ogni 6 mesi nel quarto e quinto anno; poi una volta all'anno.

Non vi sono ragioni per negare una terapia ormonale sostitutiva a queste pazienti che può essere iniziata già durante le terapie.

L'imaging con TC e/o ecografia è raccomandato su indicazione clinica.

*Comprehensive Cancer Centre the Netherlands - Disease Specific Society, Ovarian carcinoma.
Released 2009 Oct 1*

Linea guida	Timing del follow up	Indicazione a visita e dosaggio ca125	Indicazione a ecografia	Indicazione ad altro imaging radiologico
PNLG	ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni poi ogni 6 mesi fino a 10 anni	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica
NCCN	ogni 2-4 mesi per i primi 2 anni, ogni 3-6 mesi per i successivi 3 anni e poi una volta all'anno	Si	Nelle pazienti sottoposte a fertility sparing surgery (timing non precisato)	Su indicazione clinica
NIH	ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni, successivi FU diradati (timing non precisato)	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica
Comprehensive Cancer Centre the Netherlands	ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi nel terzo anno e ogni 6 mesi nel quarto e quinto anno; poi una volta all'anno	Si	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica

L' **American College of Radiology** indica che la TC addome è la metodica di imaging da utilizzare nel sospetto clinico-laboratoristico di recidiva, con un criterio di appropriatezza 9 (in una scala da 1 a 9, dove 1 è considerato non appropriato e 9 molto appropriato).

Ev-Toaff AS, Horrow MM, Andreotti RF, Lee SI, DeJesus Allison SO, Bennett GL, Brown DL, Glanc P, Horowitz NS, Javitt MC, Podrasky AE, Scoutt LM, Zelop CM, Expert Panel on Women's Imaging. ACR Appropriateness Criteria clinically suspected adnexal mass. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009.

Nonostante queste indicazioni piuttosto chiare dalle linee guida, uno studio retrospettivo pubblicato nel 2009 da Gadducci A et al (46) su 412 pazienti con recidiva di cancro ovarico, ha dimostrato come nella pratica clinica si faccia ampio uso dell'imaging ecografico e radiologico nel follow up, senza alcuna indicazione clinica e con un importante dispendio di risorse economiche.

Gli autori hanno inoltre studiato se le pazienti asintomatiche al momento della diagnosi di recidiva avessero un vantaggio di sopravvivenza rispetto alle pazienti sintomatiche: l'anticipazione

diagnostica permessa da un follow up comprendente esami ecografici e radiologici non ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza per queste pazienti.

Dalla letteratura più recente emerge che la FDG PET/TC in caso di ristadiatione di pazienti già trattate per carcinoma ovarico risulta più accurata della TC nell'identificazione di un numero maggiore di localizzazioni tumorali (specialmente piccole adenopatie e interessamento peritoneale). Inoltre, sembra che la PET/TC rappresenti la metodica di imaging migliore per la selezione delle pazienti che possono giovare di un secondo intervento di debulking.

Attualmente, l'identificazione di recidiva di malattia rappresenta l'indicazione principale all'utilizzo della FDG PET/TC nell'ambito del management delle pazienti con carcinoma ovarico (vedi linee guida NCCN), da impiegare come metodica complementare alla TC e/o alla RM: nel corso degli anni diversi studi ne hanno validato l'utilità in questo scenario clinico.

Dai risultati dei vari studi, emerge quanto segue:

- La FDG PET/TC è caratterizzata da elevata sensibilità e valore predittivo positivo nell'identificazione di localizzazioni macroscopiche di malattia (≥ 1 cm) potenzialmente resecabili in pazienti che presentano incremento dei valori serici di Ca125 e imaging convenzionale (TC/RM) negativo o dubbio;
- L'accuratezza diagnostica della FDG PET/TC risulta più elevata dell'imaging convenzionale nell'identificazione di piccole adenopatie retroperitoneali, iniziali localizzazioni peritoneali e metastasi scheletriche e muscolari;
- L'accuratezza della metodica può essere ulteriormente incrementata abbinando alla PET una TC diagnostica con mdc;
- L'utilizzo della PET in questo scenario clinico modifica l'approccio terapeutico in un numero significativo di pazienti ($> 40\%$);
- Sulla base dei risultati della PET è possibile selezionare le pazienti potenzialmente candidabili a terapie sito-specifiche (es. radioterapia) e a intervento chirurgico (47-56).

Raccomandazioni

Screening del carcinoma ovarico

- Nelle donne asintomatiche senza fattori di rischio per carcinoma ovarico non vi è indicazione ad effettuare screening per carcinoma ovarico (D) (PNLG)**
- In caso di mutazione BRCA o di familiarità per cancro mammario/ovarico si raccomanda l'esecuzione annuale di esame pelvico, dosaggio del Ca125 ed ecografia transvaginale fino al completamento dell'attività riproduttiva o fino ai 35 anni di età e poi discussione di eventuale annessiectomia profilattica (C) (PNLG)**

Diagnosi della massa pelvica

- Il primo step per una adeguata valutazione della massa annessiale deve prevedere una ecografia transvaginale refertata secondo la terminologia IOTA. (Vedi Appendice 1: Refertazione dell'ecografia transvaginale IOTA)**

- Di fronte ad una massa annessiale applicare le “Simple rules” per stimarne la benignità/malignità: se la massa annessiale risulta classificata come maligna o di incerta interpretazione inviare la paziente ad un Centro dove possano essere dosati Ca125, HE4 e dove possa essere calcolato il RMI integrando il dato ecografico, il dosaggio del Ca125 e lo stato menopausale
 - se RMI > 200: la paziente viene inviata a staging radiologico
 - se RMI < 200: la paziente viene inviata a follow up
 - se RMI ed ecografia danno indicazioni discordanti: la paziente viene inviata a RM pelvi con mdc* per una migliore caratterizzazione della massa pelvica

Staging del carcinoma ovarico

- In caso di sospetto di carcinoma ovarico eseguire TC torace-addome-pelvi con mdc*
- Se la paziente presenta controindicazioni assolute all’esecuzione di esame TC eseguire RM addome con mdc* e TC torace basale.
- In caso di sospetta malattia in stadio IIIC-IV e imaging convenzionale (TC,RM) negativo o dubbio, eseguire FDG PET/TC
- Il restaging con TC torace-addome-pelvi con mdc* è opportuno, dopo almeno 7 giorni dalla chirurgia citoriduttiva, in caso di:
 - Residuo tumorale presente dopo chirurgia citoriduttiva
 - Residuo tumorale non descritto dopo chirurgia citoriduttiva

Follow up del carcinoma ovarico

- Donne affette da tumore epiteliale maligno dell’ovaio dovrebbero seguire un programma di follow up clinico e dosaggio del Ca125 (PNLG)
- Non vi sono prove che esami strumentali non mirati siano di qualche beneficio per la paziente (PNLG)
- In caso di sospetto clinico di recidiva o rialzo del Ca125 eseguire ecografia TV, TC torace-addome-pelvi con mdc* ed eventuale FDG PET/TC a completamento.

*previa valutazione allergologica e della funzionalità renale

Bibliografia

1. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.
2. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, Van Calster B, Collins WP, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L; International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before

- surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794–8801.
3. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C, Van Huffel S, Valentin L, Timmerman D. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results from the international ovarian tumor analysis study. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 684–691.
 4. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, Paladini D, Van Calster B, Vergote I, Van Huffel S, Valentin L. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 681–690.
 5. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, Fruscio R, Lissoni AA, Czekierdowski A, Savelli L, Van Huffel S, Valentin L, Timmerman D. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 815–825.
 6. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, Van Holsbeke C, Fruscio R, Czekierdowski A, Jurkovic D, Savelli L, Vergote I, Bourne T, Van Huffel S, Valentin L. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226–234. 19
 7. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010; 341: c6839.
 8. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9
 9. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2012 Aug;19(4):e244-57
 10. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):85-94.
 11. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, Wechsler RJ, Francis IR, Kuhlman JE, Siegelman ES, Mitchell DG, Silverman SG, Brown DL, Sheth S, Coleman BG, Ellis JH, Kurman RJ, Caudry DJ, McNeil BJ. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):19-27.
 12. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, Sugimura K. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics*. 2006 Sep-Oct;26(5):1431-48.

13. Togashi K. *Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI.* *Eur Radiol.* 2003 Dec;13 Suppl 4:L87-104.
- 13b. Risum S, Hogdall C, Loft A, et al. *The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study.* *Gynecol Oncol* 2007; 105(1): 145-9
- 13c. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. *Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology.* *Nucl Med Commun* 2007;28(8):589-95
- 13d. Yamamoto Y, Oguri H, Yamada R, et al. *Preoperative evaluation of pelvic masses with combined 18F - fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography.* *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(2):124-7
- 13e. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, et al. *Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI.* *Gynecol Oncol* 2010;116(3):389-94
14. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2007.* Atlanta, Ga. American Cancer Society 2007.
15. Fukuda T, Ikeuchi M, Hashimoto H, et al. *Computed tomography of ovarian masses.* *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(6):990-996.
16. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. *Imaging evaluation of ovarian masses.* *Radiographics* 2000; 20(5):1445-1470.
17. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. *CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis.* *Radiographics* 2002; 22(6):1305-1325.
18. Occhipinti KA, Frankel SD, Hricak H. *The ovary. Computed tomography and magnetic resonance imaging.* *Radiol Clin North Am* 1993; 31(5):1115-1132.
19. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. *Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging.* *Radiology* 1995; 197(3):619-626.
20. Amendola MA, Walsh JW, Amendola BE, Tisnado J, Hall DJ, Goplerud DR. *Computed tomography in the evaluation of carcinoma of the ovary.* *J Comput Assist Tomogr* 1981; 5(2):179-186.
21. Buy JN, Ghossain MA, Sciot C, et al. *Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US.* *Radiology* 1991; 178(3):811-818.
22. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, et al. *Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings.* *Radiology* 1988; 169(3):691-694.
23. Ghossain MA, Buy JN, Ligneres C, et al. *Epithelial tumors of the ovary: comparison of MR and CT findings.* *Radiology* 1991;181(3):863-870.
24. Whitley N, Brenner D, Francis A, et al. *Use of the computed tomographic whole body scanner to stage and follow patients with advanced ovarian carcinoma.* *Invest Radiol* 1981; 16(6):479-486.
25. Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R. *Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre- and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation.* *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1):99-106.

26. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feldt-Rasmussen K. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37(2):279-283.
27. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR* 1995; 165(4):875-878.
28. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(1):166-172.
29. Pectasides D, Kayianni H, Facou A, et al. Correlation of abdominal computed tomography scanning and second-look operation findings in ovarian cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(6):457-462.
30. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR* 1995; 165(4):875-878.
31. Pannu HK, Horton KM, Fishman EK. Thin section dual-phase multidetector-row computed tomography detection of peritoneal metastases in gynecologic cancers. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(3):333-340.
32. Hricak H, Chen M, Coakley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging—multivariate analysis. *Radiology* 2000; 214(1):39-46.
33. Prayer L, Kainz C, Kramer J, et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(4):626-632.
34. Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. From the archives of the AFIP: radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *Radiographics* 2004; 24(1):225-246.
35. Mironov S, Akin O, Pandit-Taskar N, Hann LE. Ovarian cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45(1):149-166.
36. Vaidya AP et al. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 401-12.
37. Lakhman Y, Akin O, Sohn MJ, Zheng J, Moskowitz CS, Iyer RB, Barakat RR, Sabbatini PJ, Chi DS, Hricak H. Early postoperative CT as a prognostic biomarker in patients with advanced ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer deemed optimally debulked at primary cytoreductive surgery. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Jun;198(6):1453-9. doi: 10.2214/AJR.11.7257)
38. Chi DS, Barlin JN, Ramirez PT, Levenback CF, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, Dao F, Hricak H, Barakat RR. Follow-up study of the correlation between postoperative computed tomographic scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease of 1 cm or smaller. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Apr;20(3):353-7)
39. Chi DS, Ramirez PT, Teitcher JB, Mironov S, Sarasohn DM, Iyer RB, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Brown CL, Aghajanian C, Gershenson DM, Hoskins WJ, Hricak H, Barakat RR. Prospective study of the correlation between postoperative computed tomography scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease 1 cm or less. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 1;25(31):4946-51.

- 39b. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, et al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2004;182(1):227-33
- 39c. Castellucci P, Perrone AM, Picchio M, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl Med Commun* 2007;28(8):589-95
- 39d. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1912-20
40. Rustin GJS et al. Tumor markers. *Ann Oncol* 1993; 4(Suppl4): 71-77
41. Markman M. Follow-up of the asymptomatic patient with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S134-37.
42. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, Kristensen G, Mediola C, Coens C, Qian W, Parmar MK, Swart AM; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1155-63
43. Prayer L et al. CT and MR accuracy in the detection of tumor recurrence in patients treated for ovarian cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 626-32.
44. Zimny M et al. [Fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 310-15.
45. Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Aug;179(2):391-5.
46. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, Sartori E, Testa A, Galletto L, Zola P. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Apr;19(3):367-74.
47. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K, et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(2):287-95.
48. Sironi S, Messa C, Mangili G, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. *Radiology* 2004;233(2):433-40.
49. Makhija S, Howden N, Edwards R, Kelley J, Townsend DW, Meltzer CC. Positron emission tomography/computed tomography imaging for the detection of recurrent ovarian and fallopian tube carcinoma: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):53-8.
50. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90(3):519-28.
51. Bristow RE, Giuntoli RL, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):294-300.

52. Thrall MM, DeLoia JA, Gallion H, Avril N. *Clinical use of combined positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007;105(1):17–22.*
53. Fulham MJ, Carter J, BaldeyA, Hicks RJ, RamshawJE, Gibson M. *The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: a prospective multi-centre study as part of the AustralianPETData Collection Project. Gynecol Oncol 2009;112(3):462–8.*
54. Sebastian S, Lee SI, Horowitz NS, et al. *PET-CT vs. CT alone in ovarian cancer recurrence. Abdom Imaging 2008;33(1):112–8.*
55. Dalla Palma M, Gregianin M, Fiduccia P, et al. *PET/CT imaging in gynecologic malignancies: A critical overview of its clinical impact and our retrospective single center analysis. Critical Reviews Oncol/Hematol 2012; 83:84-98*
56. Son H, Khan SM, Rahaman J, et al. *Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. Radiographics 2011; 31(2):569-583*

Appendice 1 : Refertazione dell' ecografia transvaginale - Lesioni annessiali secondo IOTA

(per dettagli e immagini si rinvia al lavoro originale IOTA [1])

Si definisce “lesione annessiale” la parte di ovaio o la massa annessiale che alla valutazione ecografica appaia estranea rispetto alla fisiologia dell’ovaio.

La porzione di parenchima ovarico residuo, se presente, va misurata separatamente rispetto alla lesione.

Sia della lesione che dell’ovaio vanno misurati i 3 diametri maggiori, su due piani perpendicolari.

La lesione annessiale va *classificata* come segue:

- ❖ **Uniloculare** (UNI) (cisti priva di setti, componenti solide o papille)
- ❖ **Multiloculare** (MULTI) (cisti con almeno un setto, ma nessuna componente solida misurabile e nessuna papilla)
- ❖ **Uniloculare-solida** (UNI-SOL) (cisti uniloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)
- ❖ **Multiloculare-solida** (MULTI-SOL) (cisti multiloculare con una componente solida misurabile o almeno una papilla)
- ❖ **Solida** (SOL) (se la componente solida rappresenta almeno l’80% della lesione)

Della lesione vanno *descritte sempre* le seguenti caratteristiche:

- **Ecogenicità** prevalente del contenuto per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
 - ❖ Anecogeno
 - ❖ Ipoecogeno/Finemente corpuscolato (*Low-level*)
 - ❖ Vetro smerigliato (*Ground-glass*)

- ❖ Trabecolato (emorragico)
- ❖ Misto
- **Margine interno** per le lesioni UNI-MULTI-UNISOL-MULTISOL
- **Margine esterno** per le lesioni SOL
- Eventuale presenza di **papille** (numero, base e altezza di ciascuna), superficie liscia/irregolare e relativa vascolarizzazione
(papilla = proiezione solida che dalla parete cistica aggetta nella cavità cistica e ha un'altezza > 3 mm)
- Eventuale presenza di **setti** completi/incompleti, spessore massimo
- Numero di **loculi** (1-10, > 10) per le lesioni MULTI e MULTISOL
- Diametri della **componente solida** di maggiori dimensioni (3 diametri, su due piani perpendicolari) relativa vascolarizzazione per le lesioni UNISOL-MULTISOL e SOL
- **Vascolarizzazione** della lesione (setti/parete cistica/porzioni solide della lesione) secondo Color Score qualitativo
 - ❖ Color Score 1 = assenza di vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 2 = scarsa vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 3 = discreta vascolarizzazione
 - ❖ Color Score 4 = abbondante vascolarizzazione
- Eventuale **cono d'ombra**

Va indicata l'eventuale presenza di **falda fluida nel Douglas** (maggior diametro antero-posteriore in mm nella sezione sagittale) e/o di ascite.

“Gestione Clinica -Trattamento chirurgico delle masse pelviche” e

“Gestione Clinica -Trattamento medico”

INTRODUZIONE

La neoplasia epiteliale maligna dell'ovaio rappresenta il sesto tumore più frequente in ambito ginecologico, ma la prima causa di morte in questo settore con 4000 nuovi casi diagnosticati all'anno e 2.600 decessi correlati in Italia. Tale fenomeno è da mettere principalmente in relazione al fatto che la diagnosi viene posta prevalentemente in stadio avanzato.

L'attuale standard di cura consiste nell'approccio chirurgico primario con intento citoriduttivo “ottimale” (inteso come l'asportazione di tutte le localizzazioni di malattia macroscopicamente apprezzabili) seguito nella maggioranza dei casi da un trattamento chemioterapico contenente carboplatino e paclitaxel. Sebbene tali terapie combinate ottengano approssimativamente una risposta clinica completa nell'80-90% degli stadi precoci di malattia e nel 50-60% degli stadi avanzati, almeno il 60% delle pazienti andrà successivamente incontro ad una recidiva di malattia, di cui circa il 20% già entro i primi 6 mesi dalla conclusione del trattamento di 1° linea. Le pazienti che incorrono in una recidiva entro 6 mesi dal termine della prima linea di trattamento sono considerate platino-resistenti e sono destinate ad un trattamento di salvataggio con farmaci di seconda linea con basse percentuali di risposta e scarsa sopravvivenza. Le pazienti che sperimentano una recidiva dopo 6 mesi sono considerate platino-sensibili e pertanto candidate ad un nuovo trattamento chemioterapico a base di platino con sopravvivenze mediane di circa 30 mesi.

Negli ultimi 20 anni si è ottenuto solo un modesto miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni, che tuttora si assesta al 30% per le neoplasie ovariche diagnosticate in stadio avanzato. Tale dato insieme al basso tasso di risposte ha condotto alla continua ricerca di nuovi trattamenti con la recente sperimentazione di diverse “targeted therapy”. Inoltre, il riconoscimento condiviso che la quota di tumore residuo dopo citoriduzione primaria rappresenta il migliore, se non unico, fattore prognostico realmente determinante, ha spinto molti Autori a prendere in considerazione un eventuale ruolo del trattamento chirurgico anche nella cura delle recidive di carcinoma dell'ovaio. E' stato anche indagato il ruolo delle nuovi approcci chirurgici come la laparoscopia, soprattutto nella valutazione della citoriducibilità completa di pazienti selezionate.

Rimane marginale il ruolo della radioterapia anche se le nuove tecniche stereotassiche possono trovare indicazione in casi selezionati e negli istotipi speciali. Un ruolo emergente spetta alla terapia palliativa, che deve avere un suo rappresentante nei centri di riferimento.

Nel presente documento sono state analizzate le linee guida prodotte da diverse società scientifiche insieme ai recenti dati di letteratura sui diversi aspetti del trattamento del carcinoma ovarico al fine di giungere ad una gestione condivisa.

2. TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico standard di una donna affetta da carcinoma ovarico è uno staging laparotomico con accesso mediano che consenta l'esposizione dell'intero addome.

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

Una serie di evidenze di letteratura indica come la prognosi migliori se l'intervento viene eseguito da un ginecologo oncologo, conoscitore della storia naturale della malattia, rispetto ad un ginecologo generico o a un chirurgo generale.

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

Attualmente la letteratura è concorde a sconsigliare la procedura di "second look", ossia la rivalutazione chirurgica dopo chemioterapia, nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi.

E. Stadi iniziali

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

Una stadiazione adeguata è fondamentale per la successiva gestione delle donne con cancro ovarico iniziale, essendo la chemioterapia adiuvante raccomandata quando lo staging è considerato insufficiente, oltre che in alcuni sottostadi.

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

- ovarosalpingectomia bilaterale;
- isterectomia;
- omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente) o totale se l'omento è sede di lesioni sospette;
- in assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi di impianto di neoplasia per le caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere);
- appendicectomia, soprattutto se l'appendice è macroscopicamente coinvolta o l'istotipo della lesione è mucinoso;
- linfadenectomia pelvica e lombo-aortica.

La linfadenectomia sistematica può migliorare la sopravvivenza nello stadio I, rilevando la presenza di malattia microscopica in sede linfonodale ed è attualmente raccomandabile negli stadi iniziali e nei trattamenti conservativi.

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

F. Stadi avanzati

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

Le procedure da eseguire comprendono:

- annessectomia bilaterale;
- isterectomia totale extra fasciale;
- omentectomia totale;

- appendicectomia;
- asportazione di linfonodi pelvici e aortici solo se aumentati di volume;
- asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

Talvolta, allo scopo di eseguire un trattamento chirurgico adeguato queste pazienti devono essere sottoposte ad asportazione di tratti dell'apparato gastrointestinale (più frequentemente l'intestino) o urinario, alla splenectomia, alla pancreasectomia parziale, alla deperitoneizzazione pelvica e diaframmatica, tutte sedi spesso coinvolte dalla malattia.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno confermato che il residuo tumore post chirurgico è un fattore prognostico indipendente. La sopravvivenza globale e libera da malattia di queste pazienti è direttamente correlata alla quantità di tumore residuo dopo l'intervento chirurgico. La definizione di debulking ottimale è stata cambiata diverse volte negli ultimi venti anni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a nessun residuo tumorale. Oggi si considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale. La percentuale di pazienti con carcinoma ovarico in fase avanzata che vengono sottoposte a citoriduzione completa varia in letteratura dall'8 all'85%.

La linfadenectomia pelvica e lombo aortica sistematica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa, infatti evidenzia un numero di metastasi linfonodali superiore rispetto al campionamento (22% vs 9% secondo un recente studio randomizzato italiano), mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico. Infatti, un recente studio clinico randomizzato ha evidenziato che le pazienti sottoposte a linfadenectomia radicale sistematica hanno un prolungamento significativo del tempo alla progressione di malattia, senza però alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale. L'efficacia terapeutica della linfadenectomia sistematica pelvica e aortica, confrontata con la sola asportazione dei linfonodi ingranditi in casi di carcinoma ovarico avanzato, è oggetto di uno studio multicentrico internazionale randomizzato che ha terminato recentemente l'arruolamento (Protocol ID: LION, NCT00712218).

- **RUOLO DELLA LAPAROSCOPIA**

❖ **Stadi iniziali**

Diversi studi non randomizzati, recentemente pubblicati, hanno riportato che la stadiazione chirurgica laparoscopica di un cancro ovarico iniziale è una procedura tecnicamente fattibile e sicura.

I possibili vantaggi della laparoscopia sono incisioni più piccole, minor perdita ematica, recupero post-operatorio più rapido, degenza ospedaliera più breve, meno complicanze tra cui meno infezioni post-operatorie e una migliore visualizzazione del tumore all'interno dell'addome, poichè l'immagine laparoscopica è notevolmente ingrandita. Inoltre, il più breve recupero dopo la

laparoscopia permette un più precoce avvio della chemioterapia rispetto alla laparotomia con un effetto favorevole sulla sopravvivenza.

La laparoscopia è stata tuttavia associata ad un più alto tasso di rottura intraoperatoria di cisti apparentemente benigne e di tumori borderline, che può provocare l'upstaging di un cancro ovarico inaspettato da uno stadio Ia o Ib ad uno Ic. È stato inoltre sostenuto che alcuni aspetti dello staging, in particolare la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica, possono risultare tecnicamente difficili per via laparoscopica.

Altri svantaggi della laparoscopia possono essere il tempo operatorio più lungo, la possibilità di portsite metastasi, sebbene il rischio di quest'ultima evenienza nella malattia precoce sia considerato basso. Inoltre, durante la laparoscopia, è comunemente usata la CO₂ per indurre lo pneumoperitoneo: la CO₂ ha dimostrato di abbassare il pH peritoneale, evento che a sua volta può attivare enzimi che aumentano le mitosi delle cellule tumorali e la produzione di fattori di crescita. Una prolungata chirurgia laparoscopica, con prolungata esposizione dei tessuti alla CO₂, potrebbe inoltre indurre un danno meccanico del peritoneo che ricopre i visceri addominali, aumentando così il rischio di metastasi in cavità addominale.

Nel 2013 è stato pubblicato l'aggiornamento di una revisione Cochrane pubblicata nel 2008. L'obiettivo era la valutazione di benefici e rischi della laparoscopia rispetto alla laparotomia per il trattamento chirurgico del carcinoma ovarico stadio FIGO I (stadi Ia, Ib e Ic). Non essendo disponibili studi randomizzati sono stati analizzati 11 studi non randomizzati (serie di casi rilevanti, studi caso-controllo e studi di coorte retrospettivi). Tale review non ha trovato alcuna evidenza di buona qualità per contribuire a quantificare i rischi e i benefici della laparoscopia per la gestione del carcinoma ovarico in stadio I e pertanto conclude che tale procedura non può essere raccomandata nella normale pratica clinica.

Nonostante questa carenza di evidenze scientifiche di buona qualità alcune linee guida si esprimono a favore della laparoscopia, sebbene in casi e circostanze selezionati (adeguato skill chirurgico, adeguate competenze di ginecologia oncologica).

La tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale.

❖ **Valutazione della citoriducibilità**

Come è già stato detto, la percentuale di pazienti con carcinoma ovarico in fase avanzata che vengono sottoposte a citoriduzione completa varia in Letteratura dall'8 all'85%. La domanda più

importante diventa quindi come si riescano a selezionare, in sede pre o intraoperatoria, le pazienti che, sottoposte a debulking, arrivino a residuo tumorale assente.

La resecabilità del tumore dipende principalmente dalla sua diffusione e localizzazione, soprattutto nell'addome superiore, dato che la presenza di metastasi parenchimali epatiche multiple o voluminose, l'infiltrazione dell'ilo epatico, le metastasi linfonodali soprarenali, come pure l'interessamento massivo dei meseri, non consentono un debulking ottimale.

Determinare una combinazione affidabile di fattori, che riesca a predire la possibilità di citoreducere in modo ottimale la malattia nella singola paziente, garantirebbe che la chirurgia citoreductiva di prima istanza (PDS) venisse offerta soltanto alle pazienti potenzialmente in grado di trarne il massimo beneficio. Alla minoranza di pazienti considerate non resecabili verrebbe offerto un trattamento primario alternativo.

Il modello predittivo di citoreduzione ottimale è tuttora in discussione.

I modelli predittivi che utilizzano caratteristiche radiologiche o marcatori sierici hanno raggiunto una buona sensibilità e specificità all'interno di alcune piccole coorti, ma non si sono rivelati universalmente applicabili. Ad oggi tuttavia non esiste un set di caratteristiche radiologiche universalmente applicabili che permetta, sulla base di una TC preoperatoria, di predire la citoreducibilità della paziente con cancro ovarico avanzato, risparmiandole una valutazione intraoperatoria.

Alcuni studi hanno indagato il ruolo della laparoscopia come strumento per valutare la resecabilità del carcinoma ovarico avanzato. La laparoscopia possiede numerosi aspetti vantaggiosi: offrendo una visione diretta della cavità peritoneale può consentire la valutazione della diffusione di malattia in corrispondenza dell'addome superiore (superficie di diaframma, fegato, piccolo e grande omento) e la riproduzione di un'immagine ingrandita delle sedi anatomiche esplorate. Inoltre, in assenza di apertura della parete addominale, offre tempi operatori più brevi e uno scarso impatto in termini di morbilità nel post operatorio.

Presso il Policlinico Gemelli di Roma, nel corso degli anni, è stato elaborato e validato un modello predittivo di citoreduzione ottimale da utilizzare nelle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato (stadio FIGO III / IV). Secondo questo modello, sette diversi parametri (omental cake, carcinosi peritoneale estesa, carcinosi diaframmatica estesa, retrazione del mesentero, infiltrazione dell'intestino, infiltrazione dello stomaco, metastasi epatiche superficiali) debbono essere indagati per via laparoscopica: a ciascuno dei suddetti parametri è assegnato un punteggio di 2. Sommando i punteggi per ciascun parametro si ottiene un valore di indice predittivo (predictive index value PIV).

Altri Autori hanno indagato il ruolo della laparoscopia nel predire la citoriducibilità del carcinoma ovarico, concludendo che la laparoscopia può evitare alcune laparotomie inutili, contribuendo ad una migliore qualità della vita per le pazienti che risultano avere malattia non resecabile.

Le principali critiche che vengono mosse all'utilizzo della laparoscopia per stimare la diffusione e quindi la citoriducibilità del cancro ovarico avanzato riguardano l'eventualità di port-site metastasi, l'eventualità di un'ulteriore diffusione della malattia mediante l'azione della CO₂ e la limitata esplorazione del retroperitoneo.

4. CHEMIOTERAPIA

- Stadi iniziali

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

Da analisi multivariate delle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori ovarici epiteliali, sono stati identificati quali fattori prognostici indipendenti: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, l'età della paziente, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite. In uno studio di Vergote e coll. condotto in donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale, il grading, seguito dalla rottura capsulare pre o intra-chirurgica, la bilateralità del tumore e l'età sono risultati i fattori prognostici maggiormente correlati alla sopravvivenza libera da progressione.

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

Una meta-analisi di quattro studi clinici randomizzati e controllati di chemioterapia adiuvante a base di platino, che ha incluso i dati del International Collaborative Ovarian Neoplasm 1 (ICON-1), ha rilevato che la chemioterapia adiuvante migliora significativamente la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in donne con cancro ovarico iniziale. La chemioterapia non è tuttavia ritenuta necessaria nelle donne stadiate in modo adeguato con un carcinoma in stadio Ia o Ib, G1 o G2, poiché l'analisi per sottogruppi ha rilevato che queste pazienti non beneficiano della chemioterapia adiuvante.

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 in monochimioterapia per 4-6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5-6 e paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, sebbene non esistano studi di confronto tra i due schemi. Quanto al numero di somministrazioni, in uno studio randomizzato (GOG 157) è emerso un vantaggio solo in termini di

disease free survival per le pazienti sottoposte a 6 cicli di trattamento con carboplatino e paclitaxel rispetto ai soli 3 cicli, senza un reale beneficio in termini di overall survival. Il vantaggio a favore dei 6 cicli rispetto a 3 è emerso maggiormente in analisi di sottogruppo per le pazienti con istotipo sieroso papillare di alto grado. Futuri studi mirati all'individuazione di biomarcatori molecolari e genetici, che consentano una migliore definizione delle classi di rischio negli stadi precoci, riusciranno a puntualizzare il ruolo della chemioterapia adiuvante in questi pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

- **Stadi avanzati**

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

Al momento, lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC 5-6 e paclitaxel 175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni (Consensus Conference IGCS, Vancouver 2010). La scelta di tale regime terapeutico è frutto dei risultati ottenuti nel tempo da numerosi studi clinici che hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia contenente paclitaxel e la pari efficacia degli schemi con carboplatino rispetto al cisplatino (GOG 111, GOG 114, GOG 158 ed AGO OV.10).

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% delle pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Numerosi sforzi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per migliorare l'efficacia della chemioterapia di I linea. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco, l'utilizzo di nuove doppiette, la modifica del timing del trattamento (dose-dense) o la somministrazione intraperitoneale.

I benefici ipotizzati dell'aggiunta di un terzo farmaco non cross-resistente (gemcitabina, doxorubicina liposomiale, topotecan) alla combinazione carboplatino/paclitaxel sono stati smentiti dai risultati dello studio GOG 182-ICON 5 e dallo studio NCIC-EORTC 55012, che hanno confermato la combinazione carboplatino e paclitaxel come trattamento standard.

La sostituzione del paclitaxel con un farmaco alternativo non ha mostrato vantaggi in termini di PFS e OS alla luce dei risultati dello studio MITO 2, che ha valutato la sostituzione del paclitaxel con la doxorubicina liposomiale peghilata. Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) il regime carboplatino /doxorubicina liposomiale può essere proposto come valida alternativa.

Uno studio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) ha messo a confronto schedule convenzionali trisettimanali di carboplatino e paclitaxel con regimi "dose dense" settimanali di paclitaxel associati a carboplatino ogni 3 settimane. I dati di una recente pubblicazione mostrano, pur in assenza di nette variazioni in termini di risposta, una marcata differenza in sopravvivenza

libera da progressione (13 mesi di vantaggio) e di overall survival a 3 anni a favore dello schema settimanale rispetto al braccio di controllo. Tale studio non ha modificato lo standard di terapia in quanto si ritiene che la popolazione giapponese sia sostanzialmente differente da quella occidentale. Inoltre, tali dati non sono stati confermati dallo studio italiano MITO 7 (studio con somministrazione settimanale no dose-dense), che ha dimostrato unicamente un vantaggio in termini di effetti collaterali e qualità di vita a favore della somministrazione settimanale di carboplatino e paclitaxel.

Le terapie “targeted” rappresentano la principale innovazione nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato e il target più studiato negli ultimi anni è l'angiogenesi.

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

Sulla base dei risultati dello studio GOG218 ed ICON7 bevacizumab è indicato in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi nelle pazienti in stadio IIIb-IV secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA e secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA e a breve dall'AIFA (dicembre 2013).

Altri antiangiogenetici oggetto di studio sono il BIBF, il pazopanib o gli inibitori delle angiopoietine.

Chemioterapia di mantenimento/consolidamento

Un interrogativo aperto è se alcuni sottogruppi di pazienti che hanno risposto ad una chemioterapia di prima linea possano trarre beneficio da terapie di mantenimento o di consolidamento, finalizzate alla completa eradicazione tumorale ed a ritardare la progressione clinica.

I risultati di uno studio randomizzato condotto dal GOG hanno mostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a soli 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. Lo studio non ha dimostrato un incremento significativo della sopravvivenza globale delle pazienti trattate con paclitaxel in mantenimento a fronte di una notevole tossicità.

I risultati dello studio italiano After 6 non hanno confermato i dati dello studio GOG. Pertanto il paclitaxel non è raccomandato come terapia di mantenimento.

Altre esperienze derivate da studi clinici di fase III non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale.

Anche l'impiego di farmaci come gli anticorpi monoclonali anti-Ca125 non sembra essere associato ad un vantaggio clinico. A questa conclusione portano due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/paclitaxel, nei quali il mantenimento con anticorpo monoclonale (oregovomab o abagovomab) non ha fornito alcun vantaggio clinico in progression free survival e overall survival.

A risultati simili ha condotto uno studio con mantenimento a base dell'inibitore del recettore dell'EGF, erlotinib.

Uno studio recentemente conclusosi (studio AGO OV16) ha valutato il mantenimento a base dell'antiangiogenetico pazopanib, dimostrando un vantaggio in termini di PFS, mentre non sono ancora disponibili dati sull'overall survival.

In conclusione la terapia di mantenimento/consolidamento con chemioterapia è da ritenersi ancora sperimentale.

Chemioterapia intraperitoneale

Un'altra strategia emersa al fine migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale, che offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici, minimizzando gli effetti sistemici.

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.

Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio nell'uso del cisplatino intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica in termini di sopravvivenza globale con un HR di 0,76 (GOG104/SWOG) ed una riduzione del rischio relativo di progressione pari a 0.78 nello studio GOG114 ed a 0.73 nel GOG172. I risultati ottenuti dallo studio GOG 172 in PFS (23,8 vs 18,3 mesi) ed OS (65,6 vs 49,7 mesi) hanno indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione ottimale. Tuttavia, a causa della notevole tossicità correlata e dell'inadeguatezza delle terapie del braccio di controllo, tale approccio terapeutico è ancora lontano dalla pratica clinica corrente, ma viene offerto in centri di riferimento soprattutto nordamericani. Ulteriori studi sono in corso per ridurre la tossicità somministrando carboplatino al posto del cisplatino o dosi ridotte di cisplatino.

c. Chemioterapia neoadiuvante

La riduzione del volume tumorale residuo ha il vantaggio di comportare una maggiore penetrabilità nella cellula dei chemioterapici, aumentare la risposta al trattamento mediante la sincronizzazione dei processi di divisione cellulare delle micrometastasi e ridurre il numero di cicli necessari ad eradicare la malattia residua, prevenendo l'insorgenza di fenomeni di chemioresistenza. Da una metanalisi di 81 studi effettuata da Bristow su 6.885 pazienti è emerso un'incremento del 5.5% della sopravvivenza mediana proporzionale all'aumento del 10% del numero di citoriduzioni ottimali. Nel 1995 sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico randomizzato del Gynecological Cancer Cooperative Group (GCG) dell'EORTC che mostrano come una chirurgia d'intervallo dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza. Tali dati, tuttavia, non sono stati confermati da un successivo studio del GOG.

Per aumentare la percentuale di pazienti citoridotte in modo ottimale alcune Istituzioni hanno implementato l'approccio chirurgico, aumentando l'aggressività soprattutto a livello dell'addome superiore, mentre altre Istituzioni hanno affrontato lo stesso problema con la somministrazione di chemioterapia neoadiuvante (NACT) prima della chirurgia citoriduttiva.

Una meta-analisi di tutti gli studi di chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma ovarico pubblicati tra il 1989 e il 2005, condotta su 835 pazienti e pubblicata nel 2006 da Bristow et al ha riportato una overall survival (OS) mediana di soli 24,5 mesi per le pazienti trattate con questo approccio.

Una seconda metanalisi pubblicata nel 2009 e condotta su 21 studi non randomizzati ha invece concluso che la sopravvivenza delle pazienti trattate con NACT e successiva IDS è simile a quella delle pazienti trattate con chirurgia primaria di debulking seguita da chemioterapia, e ha criticato la meta-analisi di Bristow et al., perché in quell'analisi le pazienti trattate con NACT si presentavano più spesso con malattia in stadio IV e avevano ricevuto meno paclitaxel.

La European Organization for Research and Treatment of Cancer — National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (EORTC 55971-NCIC) ha pubblicato nel 2010 il primo trial multicentrico che ha randomizzato 670 pazienti affette da cancro ovarico in stadio IIIC e IV ad un trattamento di chirurgia citoreducente primaria (Primary Debulking Surgery, PDS) o a NACT e successiva chirurgia di intervallo (Interval Debulking Surgery, IDS). Una citoreduzione ottimale (RT \leq 1 cm) è stata raggiunta nel 41% delle pazienti sottoposte a PDS e nell'80% delle pazienti sottoposte a NACT-IDS. Non ci sono state differenze significative in termini di OS e PFS tra i due gruppi di pazienti: l'OS mediana risultava di 29 mesi nel gruppo PDS, 30 mesi nel gruppo NACT-IDS, con una PFS di 12 mesi in entrambi i gruppi. Mentre PFS e OS nel braccio NACT sono coerenti con gli altri studi presenti in letteratura, PFS e OS per il braccio PDS sono relativamente bassi, a fronte di un tasso di citoreduzione ottimale superiore al 40%. Chi et al riportano per le pazienti trattate con PDS nella casistica del MSKCC una OS mediana di 50 mesi e una PFS mediana di 17 mesi, a fronte di una citoreduzione ottimale del 71%.

A questo lavoro sono state mosse numerose critiche, più o meno fondate, soprattutto in merito all'elevata proporzione di IV stadi nel gruppo PDS, al differente expertise chirurgico delle varie equipe coinvolte nello studio e alla selezione delle pazienti.

In conclusione, in attesa di nuovi studi randomizzati che possano fare luce sui vantaggi di PDS e NACT-IDS, vale il principio secondo cui il massimo sforzo chirurgico nel carcinoma ovarico debba essere compiuto in prima istanza con l'obiettivo di ottenere una citoreduzione ottimale (soprattutto per gli stadi fino al IIIB incluso, poiché i dati randomizzati disponibili sono ristretti a pazienti in stadio IIIC e IV). Solo nel caso in cui ciò non fosse possibile, la miglior condotta prevede il ricorso alla NACT e il rinvio dell'atto chirurgico, con lo stesso obiettivo di radicalità, dopo il trattamento antitumorale.

5. TRATTAMENTO MEDICO DELLE RECIDIVE

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativa in una minoranza delle pazienti. Tuttavia, le ripetute risposte obiettive a successive linee di terapia conducono spesso a quella che viene definita una "cronicizzazione della malattia".

L'istologia sierosa, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. La scelta terapeutica è condizionata da una serie di fattori, tra i quali l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI) riveste la maggiore importanza. Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con il PFI. Le pazienti recidivate si distinguono in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino**

sensibili (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). La correlazione tra risposta e PFI è stata dimostrata anche per altre chemioterapie non a base di platino (topotecan, doxorubicina liposomiale).

a. Recidive platino-sensibili

Nel setting della malattia platino-sensibile (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino (carboplatino). Gli schemi con carboplatino e paclitaxel e carboplatino e gemcitabina si sono dimostrati superiori al carboplatino come agente singolo. Lo schema con carboplatino e doxorubicina liposomiale è risultato più efficace di carboplatino e paclitaxel in termini di PFS ma non di OS, in associazione ad un migliore profilo di tossicità.

In termini di nuove prospettive le recenti conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e ad informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico, hanno stimolato lo sviluppo di numerosi studi clinici con nuovi farmaci a bersaglio molecolare ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei pathways correlati al VEGF ed agli inibitori dell'enzima PARP. Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare. Sono stati testati o sono in corso di studio il vargatesf (BIBF 1120), il pazopanib, l'erlotinib, il cediranib.

Recentemente lo studio Ocean ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a carboplatino e gemcitabina ed in mantenimento fino a progressione nelle recidive di carcinoma ovarico con PFI > 6 mesi, dimostrando un vantaggio in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio trattato con sola chemioterapia.

Nelle recidive platino-sensibili di tumori sierosi di alto grado, l'olaparib è risultato attivo in termini di PFS sia come mantenimento dopo un trattamento chemioterapico contenente platino, sia in associazione ad un trattamento chemioterapico contenente platino e a seguire come mantenimento

b. Recidive parzialmente platino-sensibili

Un sottogruppo di recente interesse è la recidiva parzialmente platino sensibile, in cui è oggetto di discussione l'utilizzo di una chemioterapia contenente platino. E' stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale peghilata in termini di PFS e OS. Non è ancora disponibile uno studio di confronto tra la combinazione doxorubicina liposomiale peghilata +/- trabectedina e una chemioterapia a base di platino nelle pazienti parzialmente platino sensibili. Due studi italiani (Inovatyon e MITO 8) sono in corso per chiarire questa domanda. Lo standard oggi prevede regimi polichemioterapici contenenti platino oppure regimi non contenenti platino di mono o polichemioterapia (doxorubicina liposomiale peghilata +/- trabectedina).

c. Recidive platino-resistenti

Nelle pazienti refrattarie e resistenti la chemioterapia ha efficacia limitata. Le percentuali di risposta alla chemioterapia sono insoddisfacenti (4-25%) con una progression free mediana di soli 4 mesi. L'obiettivo primario è la palliazione dei sintomi. In questo setting di pazienti la polichemioterapia non dà nessun vantaggio, a fronte di maggiore tossicità rispetto alla monochemioterapia.

Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), la gemcitabina, il paclitaxel settimanale. Nessuno studio di confronto ha rilevato la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro. Per il miglior profilo di tossicità la PLD viene ritenuta il farmaco di scelta.

Lo studio di Gordon ha mostrato che la PLD è più attiva del topotecan con un prolungamento significativo della sopravvivenza riscontrato però solo nelle pazienti parzialmente platino sensibili. Nello studio MITO 3 la PLD è risultata superiore alla gemcitabina in termini di qualità di vita; in termini di sopravvivenza globale vi è stato un trend a favore della PLD osservato globalmente, ma soprattutto nelle pazienti con un PFI fra 7 e 12 mesi.

Un'opzione terapeutica di frequente utilizzo è il paclitaxel settimanale, che pare attivo anche nelle pazienti resistenti al paclitaxel trisettimanale per il suo noto effetto antiangiogenetico.

Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie rispetto alla monoterapia nelle pazienti resistenti e refrattarie.

Il bevacizumab è stato sperimentato anche nel trattamento della malattia recidivante platino-resistente con percentuali di risposta variabili da 16 al 21% e con incidenza di complicanze gastroenteriche gravi (11%) soprattutto nelle pazienti sottoposte a più di tre linee di chemioterapia.

Lo studio AURELIA, studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a due bracci, di fase III, è stato condotto su 361 donne affette da carcinoma ovarico epiteliale, peritoneale primario o delle tube di Fallopio, ricorrente e resistente al platino. Le donne incluse nello studio AURELIA avevano ricevuto non più di due regimi di trattamento oncologico. Lo studio è stato disegnato per valutare bevacizumab (10mg/kg ogni due settimane oppure 15mg/kg ogni tre settimane) in combinazione con la chemioterapia standard (paclitaxel somministrato settimanalmente o topotecan o doxorubicina liposomiale peghilata) rispetto alla sola chemioterapia standard. Risultati: RR: 31% vs 12.6% - PFS mediana 6.7 mesi vs 3.4 mesi. I dati di OS non sono ancora disponibili.

E' attualmente in corso di studio il pertuzumab, un [anticorpo monoclonale](#) ricombinante umanizzato, primo di una classe di agenti chiamati inibitori della dimerizzazione HER, che legandosi a [HER2](#), inibisce la dimerizzazione di HER2 con altri recettori HER.

In conclusione la scelta del trattamento si basa sulla pregressa tossicità ed ha l'obiettivo di prediligere la qualità di vita. La monochemioterapia è preferibile in quanto la polichemioterapia non ha dato risultati migliori ed è gravata da maggiore tossicità. Tra i farmaci a disposizione nessuno

studio di confronto ha rilevato la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro. Molto promettente è la monoCT con taxolo settimanale + Bevacizumab bisettimanale (Studio AURELIA).

6. CHIRURGIA SECONDARIA

Il beneficio teorico dell'approccio chirurgico nelle recidive deriva dall'asportazione delle masse tumorali più estese ove si riscontra una frazione di crescita relativamente ridotta ed una scarsa vascolarizzazione: tali fattori ridurrebbero l'efficacia degli agenti chemioterapici. Inoltre, si ritiene che la chirurgia citoreduttiva possa rimuovere anche tutte quelle localizzazioni tumorali costituite da cloni chemoresistenti.

I primi studi hanno riportato risultati incoraggianti con sopravvivenze globali a 5 anni in casi selezionati (assenza di ascite, buon performance status, e quota minima o assente di malattia residua dopo citoreduzione primaria) variabili da 37 a 66 mesi. Tuttavia, la maggioranza di tali evidenze sono state ottenute su recidive platino-sensibili: la citoreduzione secondaria, infatti non dovrebbe essere proposta nei casi di progressione/recidiva di malattia durante trattamento di prima linea

(recidive platino "refrattarie") o in recidive che si manifestano entro i 6 mesi dalla conclusione di tale trattamento (recidive platino-resistenti), in quanto esiterebbe esclusivamente in un peggioramento della qualità di vita in pazienti già caratterizzate da una cattiva prognosi.

Una recente metanalisi condotta su 40 studi pubblicati dal 1983 al 2007 (di cui 28 studi retrospettivi e 12 studi prospettici non randomizzati) ha analizzato un totale di 2019 pazienti affette da recidiva platino sensibile sottoposte a citoreduzione secondaria con l'intento di stabilire quali fossero le principali variabili prognostiche che permettessero di prevedere in questo gruppo di pazienti un aumento della sopravvivenza post-recidiva. Il conseguimento di assenza di malattia macroscopicamente visibile al termine dell'intervento (citoreduzione secondaria cosiddetta "ottimale") è risultato essere l'unica variabile indipendente correlata ad un aumento della sopravvivenza post-recidiva. Infatti, indipendentemente da altri fattori potenzialmente implicati (quali per esempio l'estensione e la localizzazione della recidiva, il tempo intercorso dal termine della prima linea o l'istotipo) gli autori concludono che ciascun aumento del 10% della proporzione di pazienti sottoposte a citoreduzione ottimale in ogni coorte di studio corrisponde ad un aumento di sopravvivenza post-recidiva pari a 3 mesi. Gli autori inoltre riportano una sopravvivenza mediana globale post recidiva pari a 30.3 mesi.

Da tali conclusioni consegue la necessità di trovare dei criteri per selezionare le pazienti caratterizzate da una maggiore probabilità di essere sottoposte a citoreduzione secondaria ottimale. Nel 2006 lo studio DESKTOP I ha dedotto, sulla base di un'analisi retrospettiva condotta in 25 Centri tedeschi per un totale di 267 pazienti affette da recidiva ovarica, uno score predittivo di resezione secondaria completa (AGO score). L'analisi condotta ha selezionato, fra i molteplici presi

in esame, 3 parametri: 1) ECOG Performance Status 0; 2) tumore residuo assente dopo citoriduzione primaria (o, in alternativa, neoplasia ovarica stadio FIGO I-II sottoposta a chirurgia di stadiazione completa); 3) assenza di ascite. Infatti, in presenza di tutti e 3 i parametri gli autori hanno riscontrato una probabilità di resezione completa della recidiva pari al 79%. La coesistenza di tali parametri è stata pertanto definita come AGO score “positivo”. Tale score è stato successivamente validato dallo studio prospettico DESKTOP II: 129 pazienti affette da recidiva ovarica platino sensibile con AGO score positivo sono state sottoposte a citoriduzione secondaria con un conseguimento di resezione completa della recidiva nel 76% dei casi.

Attualmente sono in corso 2 studi clinici randomizzati che tenteranno di dare una risposta a tali questioni. L'AGO Study Group ha presentato nel 2011 lo studio DESKTOP III, protocollo randomizzato controllato di fase III che mette a confronto un braccio di trattamento chemioterapico esclusivo a base di Platino con un braccio sperimentale che prevede il trattamento chirurgico della recidiva seguito dal medesimo schema chemioterapico nelle pazienti affette da prima recidiva platino sensibile di carcinoma dell'ovaio con AGO score positivo. Il GOG 213, attualmente attivo negli Stati Uniti, è uno studio randomizzato che si pone come obiettivo quello di chiarire il ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria ed il ruolo del Bevacizumab in associazione con gli attuali schemi chemioterapici standard nel trattamento delle recidive platino sensibili da carcinoma ovarico.

Infine, è necessario riportare le attuali evidenze relative all'utilizzo della chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) associata alla chirurgia citoriduttiva secondaria nel trattamento delle recidive di tumore ovarico. Tale tecnica prevede la somministrazione del chemioterapico in soluzione riscaldata a 41° direttamente in cavità peritoneale per un tempo variabile all'incirca dai 30 ai 60 minuti al termine di un intervento chirurgico citoriduttivo definito come ottimale. Il razionale dell'HIPEC si basa sul raggiungimento di elevate concentrazioni di farmaco applicate direttamente a contatto con la superficie peritoneale aumentandone in teoria l'efficacia e riducendone l'effetto tossico sistemico: l'ipertermia (ovvero la somministrazione di una soluzione chemioterapica precedentemente riscaldata) aumenterebbe inoltre la chemio-sensibilità cellulare esercitando un effetto diretto sulla permeabilità delle membrane. Nell'ambito del trattamento del carcinoma ovarico una recente review ha analizzato i risultati di tale strategia terapeutica ottenuti in 19 studi retrospettivi condotti in 10 diverse Istituzioni di riferimento riportando una sopravvivenza globale mediana variabile dai 22 ai 64 mesi, un tasso di morbilità severe variabile dal 12 al 63% ed una mortalità correlata al trattamento variabile dal 0.9 al 10%. Tuttavia la natura retrospettiva di tali esperienze, l'eterogeneità delle popolazioni studiate (pazienti platino-refrattarie e platino-sensibili) e dei farmaci chemioterapici utilizzati (cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, doxorubicina peghilata ecc...) e la variabilità del timing in cui queste procedure sono state effettuate (chirurgia primaria,

chirurgia di intervallo, second look, chirurgia secondaria rappresentano i limiti di tale analisi. Nel 2011 è stato invece pubblicato uno studio prospettico monoistituzionale effettuato su una casistica accuratamente selezionata di 41 pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico sottoposte a citoriduzione secondaria ottimale e successiva HIPEC con Oxaliplatino: i dati mostrano una mediana di intervallo libero da malattia e di sopravvivenza globale rispettivamente di 24 e 38 mesi con un tasso di complicanze del 34.8% e nessun decesso correlato al trattamento. In conclusione, alla luce di tali dati incoraggianti e di fronte alla consapevolezza che un'accurata selezione delle pazienti e l'esecuzione di tali procedure esclusivamente in centri di riferimento possono contribuire ad ottimizzarne l'efficacia e minimizzarne i rischi correlati, l'HIPEC sembra rappresentare un ulteriore valido strumento nella cura delle recidive platino-sensibili di carcinoma dell'ovaio: tuttavia sono necessari studi clinici randomizzati che possano confermarne le reali potenzialità e i possibili rischi prima di poter essere impiegata nella pratica clinica. Nel 2012, nell'ambito del gruppo italiano MITO, è stato presentato il protocollo HORSE- Mito 18, studio multicentrico prospettico randomizzato di fase III che ha lo scopo di valutare l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza globale in pazienti affette da recidiva platino-sensibile di neoplasia ovarica sottoposte a trattamento con citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia versus citoriduzione secondaria associata ad HIPEC seguita da chemioterapia. Sempre nel 2012 è stato poi proposto il trial randomizzato francese CHIPOR, protocollo che prima di sottoporre le recidive platino sensibili alla randomizzazione tra chirurgia secondaria esclusiva e chirurgia secondaria associata ad HIPEC propone un trattamento chemioterapico a base di platino.

7. RADIOTERAPIA

Le indicazioni della radioterapia nel carcinoma dell'ovaio sono limitate a casi selezionati. I complessi programmi chirurgici e chemioterapici, articolati in varie linee, e i risultati dei derivati del platino e più recentemente dei taxani hanno fatto quasi ovunque decadere l'indicazione all'irradiazione dei grandi volumi addominali. Troviamo in letteratura lavori usciti una decina di anni fa che riportano risultati a lungo termine di vecchie casistiche così trattate, e il suggerimento di usare la "whole abdominal radiotherapy"(WAR) in adiuvante nei casi di carcinoma ovarico a cellule chiare, resistente alla chemioterapia basata sui derivati del platino. Le linee guida canadesi (GOC) consigliano ancora la radioterapia adiuvante su grandi volumi addomino-pelvici negli stadi IC e II "ad alto rischio di recidiva locale", associata alla chemioterapia, soprattutto negli istotipi speciali e nei tumori di basso grado.

Nei recenti algoritmi decisionali, come le linee guida NCCN del 2013, la radioterapia trova indicazione nella palliazione di recidive pelviche ben definite spazialmente, resistenti alla chemioterapia e sintomatiche, o delle metastasi sintomatiche cerebrali, ossee, linfonodali.

L'evoluzione metastatica interessa circa il 38% delle pazienti affette da carcinoma ovarico, e di queste si stima che l'11% potrà fare ricorso alla radioterapia.

Se le dimensioni della recidiva o della metastasi sono contenute (e se, nel caso delle metastasi, il loro numero è limitato, ossia la paziente è definibile come oligometastatica) possono essere considerate tecniche stereotassiche, con acceleratori lineari tradizionali o con macchine "pesanti" come la tomoterapia o la cyberknife. Con queste tecniche una dose significativa può essere erogata in una o poche sedute (esempio 24 Gy in 3 sedute da 8 Gy ciascuna) con un indubbio vantaggio per la paziente, che va però soppesato tenendo conto di altre caratteristiche di questo trattamento come la lunga durata della seduta in condizioni di stretta immobilizzazione, e la necessità per alcune sedi prive di reperi ossei di impiantare marker fiduciali nel tessuto irradiato per il controllo della centratura.

In letteratura esistono esperienze limitate dell'impiego di queste tecniche nella palliazione delle neoplasie ginecologiche, ivi compreso l'ovaio, con buoni risultati se la selezione del caso è stata idonea. In particolare per le recidive addominali linfonodali di ovaio queste tecniche spesso consentono di ridurre in modo significativo l'irradiazione del midollo osseo, che in queste pazienti è particolarmente vulnerabile a causa della massiccia chemioterapia precedente o concomitante.

Nella maggior parte dei casi comunque la recidiva o la metastasi si giovano della classica radioterapia conformazionale 3D con dosi e frazionamenti più o meno concentrati (da 50 Gy in 25 sedute a 30 Gy in 10 sedute, con tutte le possibilità intermedie) a seconda dell'obiettivo che ci si pone e dell'aspettativa di vita della paziente.

8. TERAPIA PALLIATIVA

La terapia palliativa deve essere parte integrante nella gestione delle pazienti con carcinoma ovarico. Oltre alla terapia antalgica e nutrizionale e al sostegno sociale e psicologico, due aspetti di notevole importanza sono il trattamento dell'occlusione intestinale e dell'ascite.

Trattamento dell'occlusione intestinale

La chirurgia dell'occlusione intestinale nella neoplasia ovarica recidiva è associata ad elevata morbilità e mortalità. L'assenza di ascite è un fattore predittivo di successo della palliazione chirurgica. La decisione di intervenire chirurgicamente a fini palliativi nelle pazienti con neoplasia ovarica in fase pre/terminale è difficile. Non ci sono dati di livello di evidenza I che suggeriscano quale sia il migliore approccio (chirurgia vs terapia medica p.e con octreotide) e quali siano le pazienti che realmente ne possano beneficiare.

Trattamento dell'ascite

Recentemente sono stati sviluppati farmaci per il controllo dell'ascite neoplastica che, somministrati per via endoperitoneale agiscono sulla formazione dell'ascite con meccanismi innovativi.

Il catumaxomab è un anticorpo trifunzionale che attiva simultaneamente i linfociti T e le cellule immunitarie accessorie per distruggere le cellule tumorali bersaglio che esprimono Ep-CAM, molecola di adesione cellulare espressa nel 70-100% dei tumori comuni causa di ascite neoplastica (mammella, ovaio, gastrico e colon-retto).

Il catumaxomab ha mostrato beneficio significativo nelle pazienti con recidiva di ascite maligna da neoplasia ovarica, con un marcato aumento dell'intervallo tra le paracentesi (52 gg vs 11 gg).

Studi recenti hanno dimostrato che bloccare VEGF può interrompere la produzione di ascite causata dalle metastasi peritoneali. L'applicazione intraperitoneale di anticorpi antiVEGF quali aflibercept è in corso di valutazione.

9. TUMORI BORDERLINE

I tumori borderline dell'ovaio, caratterizzati dall'assenza di invasione dello stroma, rappresentano circa il 15% delle neoplasie ovariche e vanno riconosciuti in quanto la diagnosi di neoplasia a basso potenziale di malignità condiziona significativamente l'iter terapeutico e la prognosi.

Una review comprendente 953 pazienti trattate con un follow-up di 7 anni ha riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 92% in stadi avanzati (se si escludevano i casi con impianti invasivi).

Solo raramente (0,7%) la causa della morte è riferibile alla trasformazione maligna di queste lesioni.

I tumori borderline sono fondamentalmente una "malattia chirurgica", in quanto la chirurgia, oltre ad avere un ruolo diagnostico, è il trattamento principale sia nella fase iniziale che in caso di recidiva. Non vi sono evidenze che la terapia adiuvante migliori la sopravvivenza libera da malattia.

Tumori a basso potenziale di malignità, stadi iniziali

Allorquando il desiderio riproduttivo sia esaurito, il trattamento di scelta è l'isterectomia con annessiectomia bilaterale. È raccomandata un'accurata esplorazione della cavità addominale, con washing e biopsie peritoneali ed omentali, mentre non è richiesta la linfadenectomia. Non è stato però dimostrato un valore prognostico della stadiazione chirurgica intensiva negli stadi iniziali (I e II).

In caso di desiderio di preservazione della fertilità la chirurgia può essere conservativa: è indicata l'esecuzione dell'annessiectomia monolaterale o della semplice cistectomia in caso di lesioni bilaterali o di ovaio unico residuo. Il rischio di recidiva è direttamente proporzionale al grado di conservatività (cistectomia > annessiectomia > isteroannessiectomia bilaterale), senza compromissione della sopravvivenza globale. Ancora dibattuto, ma proposto da alcuni autori, è il

ruolo del completamento dell'asportazione di tessuto ovarico residuo, a desiderio riproduttivo esaurito, al fine di ridurre il rischio di recidiva e/o trasformazione maligna. La gravidanza non aumenta il rischio di progressione della malattia o recidiva.

Tumori a basso potenziale di malignità, stadi avanzati

Le pazienti in stadio avanzato vanno sottoposte ad isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia, chirurgia citoriduttiva se indicata, mentre il ruolo dello staging retroperitoneale non è ancora ben definito. Nelle forme mucinose bisogna associare l'appendicectomia. La malattia residua influenza significativamente il tasso di sopravvivenza, avvicinandosi al 100% nelle pazienti con citoriduzione ottimale, scendendo al 69% nelle pazienti con malattia residua macroscopica. L'effettuazione di chemioterapia e/o radioterapia non impatta sulla prognosi di queste pazienti e, quindi, attualmente non è raccomandato il ricorso sistematico a queste cure dopo la chirurgia di prima istanza. Esiste uno spazio terapeutico solo in caso di recidiva precoce, ma il suo ruolo non è ancora ben definito e va discusso per ogni singola paziente all'interno di team multidisciplinari.

Ruolo della laparoscopia

L'approccio laparoscopico non è stato ancora sufficientemente valutato all'interno di studi clinici randomizzati. D'altro canto, in letteratura, il tasso di sopravvivenza delle pazienti trattate con approccio laparoscopico è sostanzialmente sovrapponibile e, quindi, in centri con adeguata esperienza il ricorso a tale metodica di trattamento è considerato accettabile.

È auspicabile che siano proposti studi randomizzati per valutare sia il ruolo della laparoscopia che della chirurgia conservativa.

Sintesi delle raccomandazioni

- Il trattamento di scelta, in caso di desiderio riproduttivo esaurito, è l'isterectomia totale con annessiectomia bilaterale.
- In caso sia indicato un approccio conservativo (desiderio di prole) la cistectomia può essere proposta solo nelle forme bilaterali (rischio di recidiva > ovariectomia > chirurgia radicale) o nei casi di ovaio singolo residuo.
- E' raccomandata un'accurata esplorazione della cavità addominale (+washing) e l'effettuazione dell'appendicectomia complementare nelle forme mucinose.
- L'esame intra-operatorio presenta sensibilità e specificità inferiori rispetto alle forme epiteliali invasive. L'esame anatomo-patologico deve comprendere la distinzione tra impianti peritoneali invasivi e non invasivi.
- Il ruolo della laparoscopia non è ancora ben definito e, pertanto, va riservato a casi selezionati e proposto in centri con adeguata esperienza di chirurgia endoscopica in oncologia ginecologica.

- Va proposto un protocollo di sorveglianza prolungato (idealmente con esame clinico, CA 125 ed ecografia TV), al fine di identificare precocemente le recidive.
- Risulta ancora da validare, sebbene proposto da alcuni autori, il completamento della asportazione chirurgica dopo trattamento conservativo, una volta esaudito il desiderio di prole.

❖ RACCOMANDAZIONI

a. Trattamento chirurgico

- Il trattamento chirurgico è mandatorio e dovrebbe essere effettuato da un ginecologo oncologo eventualmente in collaborazione con un chirurgo dedicato alle neoplasie ginecologiche presso un centro di maggiore esperienza.
- Negli stadi iniziali (I o II) il trattamento chirurgico ha l'intento di stadiare la malattia e deve includere l'asportazione della massa annessiale con eventuale annessiectomia mono/bilaterale (valutare la conservazione della fertilità), l'isterectomia totale, l'omentectomia infracolica, biopsie multiple peritoneali (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, del Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere), la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica, l'appendicectomia (mandatoria se l'appendice è macroscopicamente coinvolta o l'istotipo della lesione è mucinoso), la raccolta di liquido libero peritoneale o washing per esame citologico.
- Negli stadi avanzati il trattamento chirurgico ha come obiettivo il raggiungimento di un tumore residuo = 0. Le procedure da eseguire comprendono: l'annessectomia bilaterale, l'isterectomia totale extra fasciale, l'omentectomia radicale, l'asportazione dei linfonodi pelvici e lombo-aortici solo se aumentati di volume, l'asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile (pelvi + addome alto), l'appendicectomia, la raccolta di liquido libero peritoneale o washing per esame citologico, l'accurata documentazione del tumore residuo (entità e sedi).
- La laparoscopia può essere utilizzata per la valutazione della citoriducibilità negli stadi avanzati in casi selezionati. Può avere un'applicazione negli stadi iniziali per la ristadiatura chirurgica in caso di diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale, in casi e circostanze selezionati (adeguato skill chirurgico, adeguate competenze di ginecologia oncologica).
- La chirurgia della recidiva (secondaria ed oltre) ha come obiettivo principale l'assenza di malattia residua macroscopicamente evidente e potrebbe essere riservata a pazienti selezionate (ristretti criteri di selezione).

b. Chemioterapia

- Lo standard è rappresentato da 6 cicli di chemioterapia con carboplatino (AUC 5-6) e paclitaxel (175 mg/mq) endovena. Alternative possono essere gli schemi dose-dense e la chemioterapia intraperitoneale (Consensus Conference IGCS, Vancouver 2010). Negli stadi iniziali è indicata una

chemioterapia endovena per 3-6 cicli, che può essere omessa nello stadio Ia G1-2 che sia stato sottoposto ad un'adeguata stadiazione. L'incorporazione del bevacizumab è indicata in combinazione con carboplatino e paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi nelle pazienti in stadio IIIb-IV, secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA e a breve dall'AIFA (dicembre 2013).

- In pazienti selezionate allo stadio IIIc e IV, quando non sia possibile il massimo sforzo chirurgico in prima istanza con l'obiettivo di ottenere una citoriduzione ottimale, è previsto il ricorso alla chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) e il rinvio dell'atto chirurgico, con lo stesso obiettivo di radicalità, dopo il trattamento antitumorale.

- La scelta del trattamento medico delle recidive si basa principalmente sull'intervallo libero dal platino. Nelle pazienti platino-sensibili (< 12 mesi) è indicata la combinazione chemioterapica con regimi contenenti platino in associazione a paclitaxel, doxorubicina liposomiale o gemcitabina. Nelle pazienti parzialmente platino-sensibili (6-12 mesi) il trattamento può consistere in regimi polichemioterapici contenenti platino oppure in regimi non contenenti platino di mono o polichemioterapia (doxorubicina liposomiale +/- trabectedina). La scelta dipende dallo specifico intervallo libero da platino, dalla situazione clinica e dalla pregressa tossicità. Nelle pazienti platino-resistenti (< 6 mesi) si consiglia una monochemioterapia sequenziale (doxorubicina liposomiale, paclitaxel settimanale, gemcitabina, ...). L'incorporazione del bevacizumab nelle pazienti platino-sensibili e resistenti è ancora oggetto di studio e/o in fase di approvazione.

c. Radioterapia.

Ha indicazioni limitate in caso di recidiva pelvica o metastasi (linfonodi), soprattutto negli istotipi speciali e nel basso grado.

11. BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Abu-Rustum NR, Rhee EH, Chi DS, et al. Subcutaneous tumor implantation after laparoscopic procedures in women with malignant disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:480-7.
- AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):289-95.
- AIOM. Linee guida tumori dell'ovaio. 2012.
- Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008765.
- Angioli R, Palaia I, Zullo MA, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100:455-61.

- Azuar AS, Matsuzaki S, Darcha C, et al. Impact of surgical peritoneal environment on postoperative tumor growth and dissemination in a preimplanted tumor model. *Surg Endosc* 2009;23(8):1733-9.
- Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer," *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(3):1136–42.
- Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Seminars in Oncology* 1998;25:326–34.
- Boran N, Hizli D, Yilmaz S, et al. Secondary cytoreductive surgery outcomes of selected patients with paclitaxel/platinum sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2012;106(4):369-75.
- Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103:1070–6.
- 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* 2002;20(5):1248-59.
- Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Daraï E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008;110:354-9.
- Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, et al. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002;99:11-7.
- Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol* 2007; 25:2928–37.
- Chang SJ, Bristow RE. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining 'optimal' residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):483-92.
- Chi D, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of primary debulking surgery vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10–4.
- Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;82:532–7.
- Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933-9.
- Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, et al. Abdominal wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994;84:765-9.
- D'Ugo DM, Pende V, Persiani R, et al. Laparoscopic staging of gastric cancer: an overview. *J Am Coll Surg* 2003;196(6): 965-74.

- Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:35-40.
- Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for Gynecologic carcinoma. *Cancer* 2004;101,n 4.
- Du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(17):1320-9.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234-44.
- Dusenbery K, Bellairs E, Potish R et al: Twenty-five year outcome of sequential abdominal radiotherapy and melphalan: implications for future management of epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2005; 96, 307-13.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:144–53.
- Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, et al. HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome *Gynecol Oncol* 2011;122(2):221-5.
- Fagotti A, Fanfani F, Rossitto C, et al. A treatment selection protocol for recurrent ovarian cancer patients: the role of FDG-PET/CT and staging laparoscopy. *Oncology* 2008;75(3-4):152-8.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156- 61.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642.e1-642.e6.
- Faluyi O, Mackean M, Gourley Cet al. [Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours.](#) *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
- [Fischerova D](#), [Zikan M](#), [Dundr P](#), [Cibula D](#). Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012;17(12):1515-33.
- Gadducci A, Lacconi P, Cosio S, et al. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2000;79(3):344–9.

- Galaal K, Naik R, Bristow RE, et al. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (6) 2010.
- Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:513-27.
- Ghezzi F, Cromi A, Siesto G, et al. Laparoscopy staging of early ovarian cancer: our experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19 Suppl 2:S7-S13.
- GOC guidelines, version 2012.
- Gungor M, Ortac F, Arvas M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1): 74–9.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)DESKTOP OVAR Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(12):1702-10.
- Heintz A. P.M, Odicino F, P.Maisonneuve et al., “Carcinoma of the ovary,” *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83, no. 1 supplement: 135–166.
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary: FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1: S161-92.
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974–9.
- Hurt JD et al. Sustained progression-free survival with weekly paclitaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):396-400.
- Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; Suppl 1:S1-11.
- Kane A, Uzan C, Rey A, et al. Prognostic Factors in Patients with Ovarian Serous Low Malignant Potential (Borderline) Tumors with Peritoneal Implants. *The Oncologist* 2009;14:591–600.
- Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2315-20.
- Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C et al. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995;13: 1584-88.
- Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, et al. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;60:233-7.
- Kunos C, Brindle J, Debernardo R: Stereotactic radiosurgery for gynecologic cancer. *Journal of visualized experiments (JOVE)* 2012; e3793.

- Kunos C, Debernardo R, Radivoyevitch T et al. Hematological toxicity after robotic stereotactic body radiosurgery for treatment of metastatic gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): e35-e41.
- Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;1 (2): 120-7.
- Laurent I, Uzan C, Gouy S, et al. Results after conservative treatment of serous borderline tumours of the ovary with stromal microinvasion but without micropapillary pattern. *BJOG* 2009;116:860-2.
- Lawrie TA et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005344.
- Lenhard SM, Burges A, Johnson TRC, et al. Predictive value of PET-CT imaging versus AGO-scoring in patients planned for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer,” *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2008;140 (2):263–8.
- Liu CS, Nagarsheth NP, Nezhat FR. [Laparoscopy and ovarian cancer: a paradigm change in the management of ovarian cancer?](#) *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(3):250-62.
- Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 6:3980.
- Marth C, Alexandre J, Hancker LC, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin (C-PLD) versus paclitaxel and carboplatin (C-P) in platinum sensitive ovarian cancer (OC) patients (pts): treatment at recurrence and overall survival (OS) final analysis from CALYPSO phase III GCIG trial. *J Clin Oncol* 2011;29,supplement, abstr 5052.
- McCluggage GW. The pathology of and controversial aspects of ovarian borderline tumours. *Current Opinion in Oncology* 2010, 22:462–72.
- McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Patterns of stromal invasion in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): a reevaluation of the concept of stromal microinvasion. *J Surg Pathol* 2006;30:1209-21.
- Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, et al.. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4.
- Morris M, Gershenson DM, and Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):1–5.
- Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(2):273–280.
- Nagai Y, Inamine M, Hirakawa M et al: Postoperative whole abdominal radiotherapy in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology* 2007;107: 469-473.
- National Cancer Institute, www.cancer.gov
- NCCN guidelines, ovarian cancer, version I, 2013.
- Neeraj Lalwani, Alampady K. P. Shanbhogue, et al. Current Update on Borderline Ovarian Neoplasms. *AJR* 2010; 194:330–6.
- NICE guidelines, version 2012.

- O'Malley et al. Addition of bevacizumab to weekly paclitaxel significantly improves progression-free survival in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):269-72.
- Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1161-3.
- Palomba S, Falbo A, Del Negro S, et.al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Human Reproduction* 2010;25:1966–72.
- Parmar MK, Ledermann JA, and Colombo N. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *The Lancet* 2003;361: 99–106.
- Panici PB, 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 trial. *J Natl Cancer Inst* 2005.
- 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, no.29, 4699-707.
- R.E. Bristow, I. Puri, and D.S. Chi. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):265–274.
- Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer* 2012;12:31.
- Santillan A, Karam AK, Li AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:686-90.
- Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;83:504–12.
- Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, et al.. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(7):1199-204.
- Scrov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumors. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1973.
- Sehouli J, Oskay-Oezcelik G, Pietzner K, et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary - experience from the "Berlin online tumour conference for gynaecological malignancies". *Anticancer Res* 2010;30:1701-6.
- Shih KK, Zhou Q, Hoh J, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2011;120:480-4.
- Shoup M, Brennan MF, Karpeh MS, et al. Port site metastasis after diagnostic laparoscopy for upper gastrointestinal tract malignancies: an uncommon entity. *Ann Surg Oncol* 2002;9:632-6.

- Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004;35:910–7.
 - Eric Pujade-Lauraine. Studio Aurelia (ASCO 2012). *J Clin Oncol* 2012; 30 suppl., abstr LBA5002.
 - T.C. Chua, T.D. Yan, A. Saxena, and D.L. Morris. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. *Annals of Surgery* 2009;249(6): 900–7.
 - Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):482–7.
 - Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):597-604.
 - Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, et al. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol* 2006;100:185–91.
 - Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:1115-24.
 - Van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WA. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(3):536-41.
 - Vergote I, Amant F, Kristensen et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl. 3):S88–92.
 - Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, Neven P. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:776-9.
 - Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in Stage IIIc-IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 2010;363:943–53.
 - Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:365–74.
 - Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):431-7.
-

UTILIZZO DEI BIOMARCATORI CIRCOLANTI NELL'APPROCCIO ALLA MASSA PELVICA

Nel caso di pazienti con sospetta massa pelvica il trattamento elettivo è quello chirurgico, inoltre diversi studi clinici hanno dimostrato che, se l'exeresi è praticata da un ginecologo oncologo, la prognosi migliora. La necessità di differenziare tra massa pelvica di origine maligna e benigna assume una importanza molto rilevante in quanto, l'invio della paziente con massa di probabile origine maligna in un centro specializzato, influenza decisamente la prognosi.

Dopo la ridefinizione del ruolo del Ca125 nell'algoritmo decisionale per la diagnosi e la gestione del carcinoma dell'ovaio fatta dal NICE (UK) nel 2011 ed il ridimensionamento dell'utilità di altri marcatori (Cea, Ca72.4, Ca19.9, Afp, bHcg)(1) il numero dei dosaggi di Ca125 è aumentato notevolmente (in UK) ma una successiva pubblicazione di Crawford (2) nel 2012 ha messo in luce che gli "end point clinici": diminuzione del tempo per la diagnosi e miglioramento della sopravvivenza non sono dimostrati.

Inoltre il Ca125 non raggiunge un significativo livello di precocità nell'evidenziare la neoplasia ovarica (3); una recente revisione sistematica della letteratura di Ferraro nel 2013 (3) ha dimostrato che la proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) ha una efficacia diagnostica superiore al Ca125 e, se applicata ad una casistica selezionata come quella delle pazienti con massa pelvica, la sensibilità e la specificità aumentano ancora. In particolare ad una sensibilità simile vi è un aumento notevole della specificità che, nella gestione iniziale delle pazienti con massa pelvica, avrebbe il vantaggio di portare ad una diminuzione (4) degli interventi laparoscopici.

In uno studio osservazionale del 2012 (5) Brugia analizza i valori serici di Ca125 e HE4 in pazienti portatrici di massa pelvica accertata con esame ginecologico ed ultrasonografico, in cui la diagnosi istologica è stata posta dopo intervento chirurgico; in questa casistica selezionata la prevalenza della malattia è aumentata e conseguentemente le prestazioni diagnostiche dei marcatori sono migliori, nel particolare la sensibilità del Ca125 è 61,1% contro quella del 94,4% di HE4 mentre la specificità è 82,8% per il Ca125 e 91% per HE4, da notare che nella malattia benigna la percentuale di falsi positivi è 17,3% per il Ca125 e 9% per HE4. In un recente studio Moore (6) paragona due modelli predittivi il RMI (Risk of Malignancy Index) con il ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) che utilizza sia il Ca125 che l'HE4 ed espone queste conclusioni rigorosamente supportate dai tests statistici applicati:

- il dosaggio dell'HE4 è complementare a quello del Ca125 e non aumenta in modo falsamente positivo, come accade per il Ca125 nelle lesioni ginecologiche di tipo benigno delle pazienti in premenopausa
- la modifica dell'algoritmo a favore del HE4 in questo gruppo di pazienti (premenopausa) ne aumenta la specificità

- il 20% dei tumori ovarici non esprime Ca125, in questo gruppo l'HE4 è aumentato in più del 50% dei casi
- negli stadi iniziali l'HE4 ha una sensibilità maggiore del Ca125
- ad una specificità (SP) prefissata al 75% l'algoritmo ROMA possiede una sensibilità (SN) del 94,3% ed un valore predittivo negativo (NPV) del 97%

Altri autori mostrano risultati concordanti (7,8,9,10,11,12).

Sulla base di queste premesse si ritiene utile proporre alla Rete Oncologica:

- 1 individuare, di concerto con l'amministrazione regionale, un laboratorio (oppure uno per ogni quadrante della nostra regione, in cui sia disponibile la tecnologia per l'esecuzione) su cui concentrare il dosaggio di HE4 (obiettivo aumento dell'efficacia diagnostica con spesa sotto controllo) la tecnologia per l'esecuzione è presente a Torino, Borgomanero, Cuneo, Alba, Asti
- 2 gestire i risultati in una unica base di dati per poter valutare "ex post" l'influenza della nuova tecnologia sull'evoluzione del percorso diagnostico terapeutico della massa pelvica. (obiettivo aumento dell'appropriatezza)

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Guidance. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff, UK: National Collaborating Centre for Cancer, 2011.
2. Crawford M. Tumour markers in common epithelial cancers – practice and potential. Proceedings of UK NEQAS Participants' Meeting. Edinburgh, UK, 24-26 September 2012:15.
3. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 2013;66:273-81.
- G. Moore RG, Bast RC Jr. How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above. *J Clin Oncol* 2007;25:4159-61.
5. Brugia M, Goteri G, Suppressa S, et al. Antigene carboidratico 125 (CA-125) vs. proteina 4 dell'epididimo umano (HE4) in una popolazione di donne con massa pelvica. *Biochim Clin* 2013;37:190-4.
6. Moore, R. G. *et al.* Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203, 228.e1–6.

7. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal* 2009;23:331-5.
 8. Karlsen, M. A. *et al.* Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127, 379–383.
 9. Nolen, B. *et al.* Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol. Oncol.* 2010;117, 440–445.
 10. Huhtinen, K. *et al.* Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100, 1315–1319.
 11. Abdel-Azeez, H. A., Labib, H. A., Sharaf, S. M. & Refai, A. N. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11, 111–116.
 12. Moore, R. G. *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112, 40–46.
-