

Linee Guida AIOM
“Tumori epiteliali dell’ovaio”

Coordinatore: PierFranco Conte

Estensori: Roberto Sabbatini

Revisori: Sandro Pignata

Aggiornate al 14 settembre 2005

Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero "...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche ..."(Institute of Medicine,1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l'ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici. Anche il SSN italiano ha colto l'importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l'adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l'art. 10 prevede "linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza". Nell'Art. 12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve "favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l'implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l'autovalutazione dell'attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti", ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla "elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici" (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l'AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l'oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L'oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN.

Proprio l'elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all'inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell'ESMO sull'importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall'allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produrre, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficiali AIOM su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca.. Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi "costretto" i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano. Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare. Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352 colleghi. Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Sandro Barni
*Responsabile Working Group Linee Guida
mandato 2003-2005*

Indice

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

1.1. Introduzione

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

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

2.1. Classificazione dei livelli di evidenza

Prove di tipo I Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

Prove di tipo II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

Prove di tipo III Prove ottenute da altro tipo di studi (non randomizzati, retrospettivi, di coorte, caso controllo e loro metanalisi)

Prove di tipo IV Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

Classificazione della forza delle raccomandazioni

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

3.1 Epidemiologia

Il carcinoma ovarico è la seconda più comune forma di tumore ginecologico e prima causa di morte per neoplasia ginecologica nell'emisfero occidentale, oltre che la quarta causa di morte per cancro nella popolazione femminile nei paesi industrializzati (1,2). In media una donna ogni 70 sviluppa un tumore ovarico. L'incidenza di questa malattia nei paesi industrializzati è in aumento, intorno a 17 casi su 100.000 per anno con una mortalità di 12/100.000 per anno; nel 60-70% dei casi esordisce in fase avanzata. Nel solo 2005 è stato stimato che oltre 22.000 donne svilupperanno un carcinoma ovarico e che circa 16.210 moriranno per la stessa causa. La neoplasia colpisce donne in peri e post-menopausa con un picco massimo d'incidenza fra i 55 e i 65 anni.

L'80% di questi tumori origina dall'epitelio celomatico; nelle donne giovani, invece, sono più frequenti le neoplasie germinali.

4.1 Fattori di rischio ed eziologia

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

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

1. Fattori genetici familiari:

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

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

Le sindromi genetiche individuate sono:

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

2. Fattori endocrini:

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

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

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

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

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET non sembra esserci un aumento del rischio di neoplasia, e tutt'oggi i dati della letteratura risultano contrastanti. (5-7)

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

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

3. Fattori ambientali:

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

5.1 Fattori prognostici

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

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

Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. (8)

Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono (9)(EVIDENZA III):

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

Meno importanti :

- sottotipo istologico (a cellule chiare o indifferenziato → prognosi peggiore)
- presenza di strette aderenze, crescita extracapsulare, ascite, dimensioni tumorali, ploidia del DNA, performance status

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

PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)

- Stadio IA o IB, grado 1-2

(sopravvivenza a 5 anni > 90 %)

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)

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

(sopravvivenza a 5 anni → 50-60 %)

E' fondamentale l'esecuzione di un'appropriata procedura chirurgica stadiativa per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e per una definizione prognostica adeguata. (10)
(RACCOMANDAZIONE A)

Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- l'istotipo mucinoso che è associato a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino (11)
- residuo di malattia dopo chirurgia primaria (debulking subottimale) (12)
- livelli sierici di CA125. Dopo exeresi chirurgica radicale la emivita del CA125 è di circa sei giorni. La persistenza di livelli superiori la norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. (13)

6.1 Istopatologia e caratterizzazione biologica

I tumori ovarici rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie con differente istogenesi.

I tumori che derivano dall'epitelio celomatico che riveste l'ovaio rappresentano oltre il 75% di tutte le neoplasie ovariche e il 90% di quelle maligne. Le altre neoplasie prendono origine dalle cellule germinali o dallo stroma gonadico.

Le neoplasie epiteliali sono più maligne dei tumori stromali e meno guaribili di quelle germinali.

In base all'istotipo le neoplasie epiteliali si dividono in:

- **sierose**: istotipo più frequente, spesso bilaterale e nel 70% dei casi già in fase avanzata al momento della diagnosi;
- **mucinose**: rappresenta il 10% dei casi è quasi sempre monolaterale ed è caratterizzato dalla presenza di un epitelio simile a quello intestinale;
- **indifferenziate**: è il 20% dei tumori epiteliali e frequentemente si presenta in stadio avanzato;
- **endometrioidi**: tipico dell'età avanzata, spesso unilaterale, può originare da zone di endometriosi ed associarsi a carcinoma endometriode dell'endometrio;
- **a cellule chiare**: forma rara, tipica dell'età avanzata, nella maggior parte dei casi in stadio precoce;
- **tumore di Brenner**: molto raro, fibroepiteliale, dell'età avanzata;
- **tumori misti**: rappresentano il 15% dei casi.

In base all'istotipo e al comportamento cellulare, i tumori epiteliali vengono inoltre suddivisi in :

- benigni
- borderline
- maligni

Le neoplasie germinali si distinguono in:

- disgerminoma
- carcinoma embrionale
- tumori del seno endodermico
- coriocarcinoma
- teratoma

I tumori dello stroma gonadico comprendono:

- tumori a cellule della granulosa

- tesomi
- fibromi
- androblastomi

Le neoplasie mesenchimali si dividono in:

- fibromi
- linfomi
- sarcomi

La caratterizzazione prognostica del tumore ovarico basata sui classici parametri clinico-patologici risulta, oggi, insufficiente essendo emersa l'evidente rilevanza prognostica di alcuni fattori correlati alla biologia del tumore, in particolare fattori associati alla proliferazione incontrollata, alla instabilità genetica, all'apoptosi e alla senescenza cellulare, all'invasività e all'angiogenesi (14).

Molti di questi fattori hanno un'importanza notevole non soltanto nella patogenesi della neoplasia ma anche nella predittività della risposta al trattamento.

Ad oggi tuttavia non esistono ancora fattori biologici che forniscano elementi utilizzabili routinariamente per la decisione clinica.

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

Molte evidenze scientifiche hanno confermato il ruolo determinante della proteina p21 nel modulare l'azione della p53 bloccando il ciclo cellulare e favorendo l'apoptosi indotta da agenti genotossici. La positività immunohistochimica per tale proteina, in cellule di tumore ovarico, sembra correlare con una migliore prognosi.

Altro inibitore del ciclo cellulare è la proteina p27, la cui sovraespressione si associa significativamente ad un più lungo intervallo libero da progressione.

Sono sempre più numerosi i recettori per fattori di crescita e le citochine che sembrano essere coinvolte nel processo neoplastico del carcinoma ovarico.

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

Estremo interesse stanno suscitando gli studi sulla neoangiogenesi anche nell'ambito della neoplasia ovarica. Sembra essere infatti di notevole rilievo il ruolo svolto nello sviluppo e nella crescita del tumore ovarico da parte del VEGF. I dati preliminari di alcuni studi dimostrano che gli inibitori del sistema VEGF (farmaci ad attività antiangiogenetica) da soli o in combinazione con agenti citotossici sono in grado di determinare risposte cliniche.

L'identificazione di molecole che interferiscono con i meccanismi molecolari della neoplasia fornisce, oltre che una migliore definizione prognostica, indicazioni sulle scelte terapeutiche individualizzandole per il singolo paziente (targeted therapy).

7.1 Screening

Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia, pertanto un miglioramento delle procedure diagnostiche con un adeguato programma di screening potrebbe avere un favorevole impatto in termini di risposte terapeutiche.

La migliore strategia di screening, applicata ad una popolazione a rischio di neoplasia, prevede l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e la determinazione del Ca 125 annualmente (15). E' noto però quanto sia limitato il valore predittivo di queste indagini: il valore predittivo positivo del CA125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa allo screening ecografico.

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

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

8.1 Diagnosi e stadiazione

Qualunque massa pelvica individuata in età prepubere o postmenopausale si associa ad un elevato rischio di neoplasia maligna, rispetto all'età fertile nella quale la patologia benigna è di gran lunga prevalente.

Reperti clinici quali:

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

devono indurre in sospetto e necessitano di ulteriori indagini.

L'iter diagnostico iniziale deve comprendere:

- dati clinici ed anamnestici;
- visita ginecologica con esplorazione rettale, ecografia transvaginale
- ecografia addominale;
- marcatori sierici (CA125; associare CEA, CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica)

Se il sospetto clinico è confermato, gli esami di secondo livello devono comprendere una TC addome-pelvi ed un Rx torace. In caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (T. di Krukenberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici quali una rettoscopia, una cistoscopia o una gastroscopia.

La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa.

Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie) (16).

La laparotomia esplorativa è il momento più importante nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione e le localizzazioni della malattia, parametri sui quali si fonda, appunto, la classificazione FIGO.

In caso di malattia localizzata all'ovaio, è necessario effettuare oltre al washing peritoneale, biopsie del peritoneo, dei linfonodi paraortici e pelvici, dell'omento, del diaframma.

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.

Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta

Stadio IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.

Stadio IC Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie, o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

- **Stadio II:** Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.

Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.

Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici.

Stadio IIC Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

- **Stadio III:** Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentate al piccolo intestino o all'omento.

Stadio IIIA Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.

Stadio IIIB Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.

Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o inguinali positivi.

- **Stadio IV:** Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con esame citologico positivo; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

9.1 Terapia chirurgica :

citoriduzione chirurgica primaria

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

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

In un secondo tempo, successivamente al trattamento chemioterapico, nelle pazienti che al primo intervento hanno subito un intervento non radicale, la chirurgia può essere utilizzata per valutare la persistenza di un residuo di malattia laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi. (17,18)

La stadiazione del tumore dell'ovaio viene determinata sulla base dell'estensione della malattia alla diagnosi, la cui valutazione dipende da procedure chirurgiche appropriate. L'EORTC Gynaecologic Group ha definito delle linee guida per la stadiazione chirurgica dei tumori ovarici (EGSOC):

- Isterectomia con annessiectomia bilaterale
- Lavaggi peritoneali o evacuazione dell'ascite per analisi citologiche
- Biopsie omentali (o omentectomia)
- Biopsie del peritoneo pelvico ed addominale, incluse le docce paracoliche
- Biopsie diaframmatiche
- Biopsie linfonodali retroperitoneali (in genere linfadenectomia pelvica e para-aortica)
- Biopsie di ogni altra sede sospetta macroscopicamente

Il grado di citoriduzione chirurgica ottenuto ha mostrato una correlazione positiva con il tempo di sopravvivenza mediana.

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

Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non vi è residuo tumorale macroscopico o dove il residuo è comunque inferiore ad 1 cm.

Di fatto, le dimensioni del residuo tumorale si sono dimostrate un importante fattore prognostico e i pazienti con debulking ottimale ottengono un vantaggio in sopravvivenza.

(19)

La linfadenectomia aortica e pelvica sistematica si è dimostrata una procedura non solo stadiativa ma anche terapeutica. Infatti le pazienti sottoposte a linfadenectomia hanno un prolungamento significativo del tempo alla progressione di malattia (ma non un vantaggio nella sopravvivenza globale) (20)

In taluni casi è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo di salpingo-ovariectomia monolaterale, per preservare la capacità riproduttiva. Le pazienti candidate a questa opzione sono pazienti giovani con malattia in stadio IA. (21)

9.2 Terapia Chirurgica : citoriduzione secondaria

La terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo tempo, successivamente al trattamento chemioterapico, nelle pazienti che al primo intervento hanno subito un intervento non radicale , per valutare la persistenza di un residuo di malattia, anche laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi.

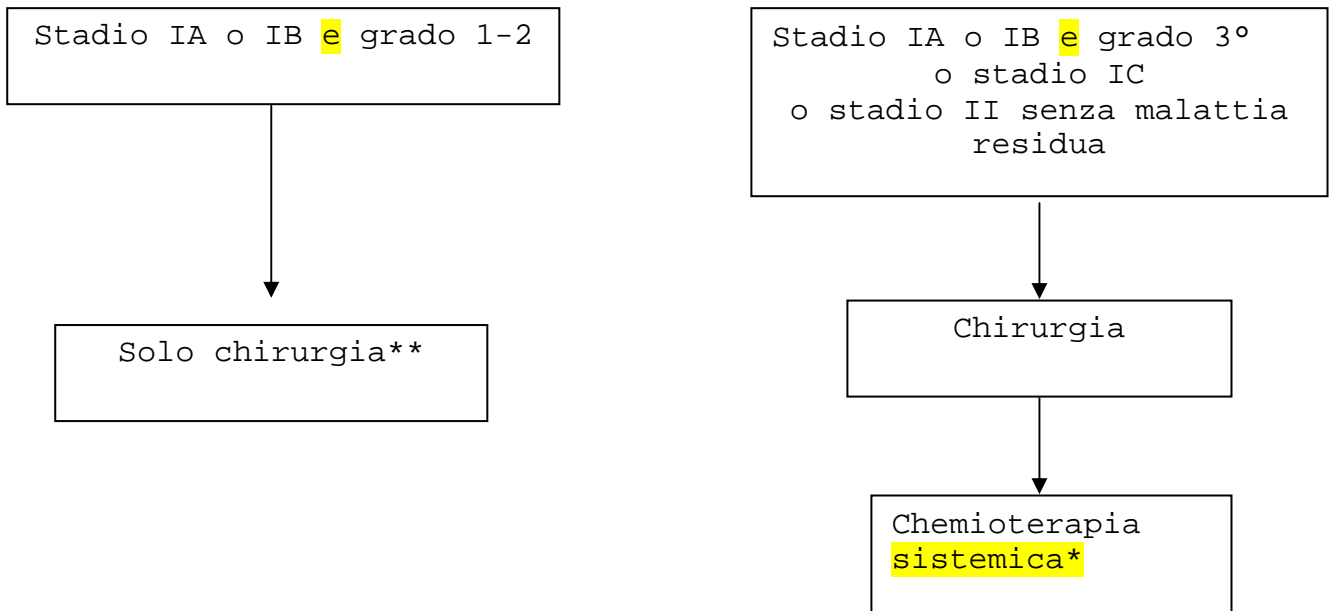
Uno studio randomizzato dell'EORTC ha concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo un intervento chirurgico primario sub-ottimale e 2-3 cicli di chemioterapia con platino è in grado di aumentare la sopravvivenza. (22)

Lo studio GOG 152 d'altro canto ha evidenziato che non sembra esserci un vantaggio nel praticare una chirurgia di intervallo nella pazienti che sono state sottoposte ad un intervento chirurgico primario di debulking ottimale. (23)

10.1 Terapia medica adiuvante : Stadio I e II secondo FIGO

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

ATTUALI OPZIONI TERAPEUTICHE



(EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A) (24)

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

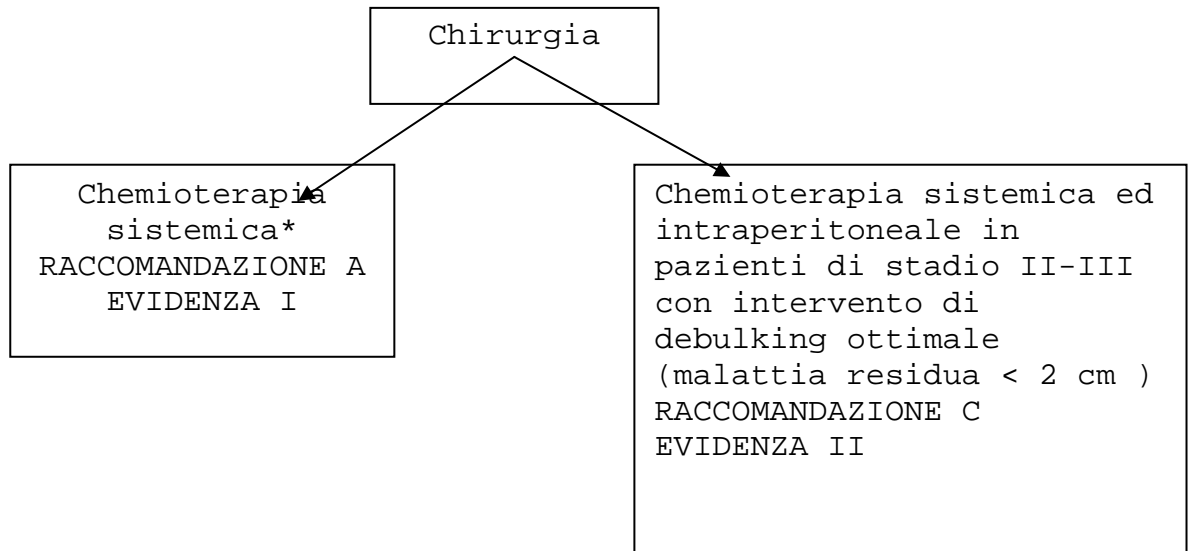
**Una chirurgia conservativa (ovariectomia monolaterale) può essere presa in considerazione in donne di età inferiore a 40 anni, fertili, con desiderio di prole solo in casi estremamente selezionati (stadio IA-B, grado I, istologia non a cellule chiare o tumori borderline)

L'analisi combinata di due studi clinici controllati (ICON-1 e ACTION), oltre a dimostrare l'efficacia clinica delle chemioterapia adiuvante con schemi comprendenti il platino, suggerisce che nel caso di malattia in stadio I, dopo stadiazione chirurgica ottimale, e

baso grado può essere presa in considerazione l'ipotesi di non somministrare la chemioterapia adiuvante (24) (EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE B)

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

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



*Chemioterapia sistemica : Carboplatino sc AUC 5-7 in un'ora + Paclitaxel 175 mg/mq in 3 ore ogni 3 settimane per 6 cicli (EVIDENZA I)(RACCOMANDAZIONE A). (25,26)

Recenti segnalazioni hanno dimostrato che l'aggiunta di una antraciclina allo schema platino e taxolo non offre alcun vantaggio clinico rispetto allo schema tradizionale a due farmaci. (27,28)

E' tuttora in corso uno studio clinico, ICON5, finalizzato a valutare se l'aggiunta di un terzo farmaco (gemcitabina, topotecan o doxorubicina liposomiale peghilata) all'associazione platino e taxolo è in grado di aumentare la sopravvivenza della pazienti rispetto allo schema classico.

Gli studi randomizzati su trattamenti con platino ma senza taxani effettuati per identificare il numero ottimale di cicli non hanno evidenziato una differenza significativa in sopravvivenza globale nella somministrazione di un numero di cicli maggiore di 6. (EVIDENZA I). (29) E' in corso uno studio con lo stesso obiettivo comprendente platino e paclitaxel. Non sembra avere rilevanza clinica l'intervallo tra la chirurgia e l'inizio del trattamento chemioterapico come è stato di recente riportato in una analisi multicentrica anche se di tipo retrospettivo (30)

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

Alcuni sottogruppi di pazienti con determinate caratteristiche che hanno risposto ad una chemioterapia di prima linea potrebbero trarre beneficio da terapie di mantenimento o di

consolidamento, con lo scopo di promuovere l'eradicazione tumorale o ridurre la progressione e ritardare la recidiva clinica.

Uno studio randomizzato ha recentemente dimostrato che 12 cicli di paclitaxel prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a 3 cicli di paclitaxel in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e taxolo. (31)

Altre esperienze di recente pubblicazione (studi clinici di fase III), tuttavia, non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nel praticare una terapia di consolidamento dopo prima linea (32-35).

10.3 Chemioterapia intraperitoneale

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

Vanno inoltre tenute in considerazione le difficoltà pratiche con la terapia intraperitoneale, che comprendono le tecniche di inserzione del catetere, la prevenzione di infezioni e l'accettabilità della paziente, nonché la tossicità riscontrata in alcuni studi. Le esperienze, riportate in letteratura, sull'impiego della chemioterapia intraperitoneale come terapia di I° linea dopo intervento chirurgico ottimale sono numerose. (36-38)

Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un vantaggio clinico nell'uso del cisplatino intraperitoneale vs la terapia sistemica (HR 0,76 per la sopravvivenza globale GOG104/SWOG; riduzione del rischio relativo di progressione 0.78 per GOG 114 e 0.73 per GOG172). Nonostante ciò la terapia intraperitoneale è ben lungi dall'essere considerata uno standard proprio a causa della importante tossicità sia locale che sistemica osservata.

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

(EVIDENZA I,II, RACCOMANDAZIONE C)

10.4 Terapia di II linea

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

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

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

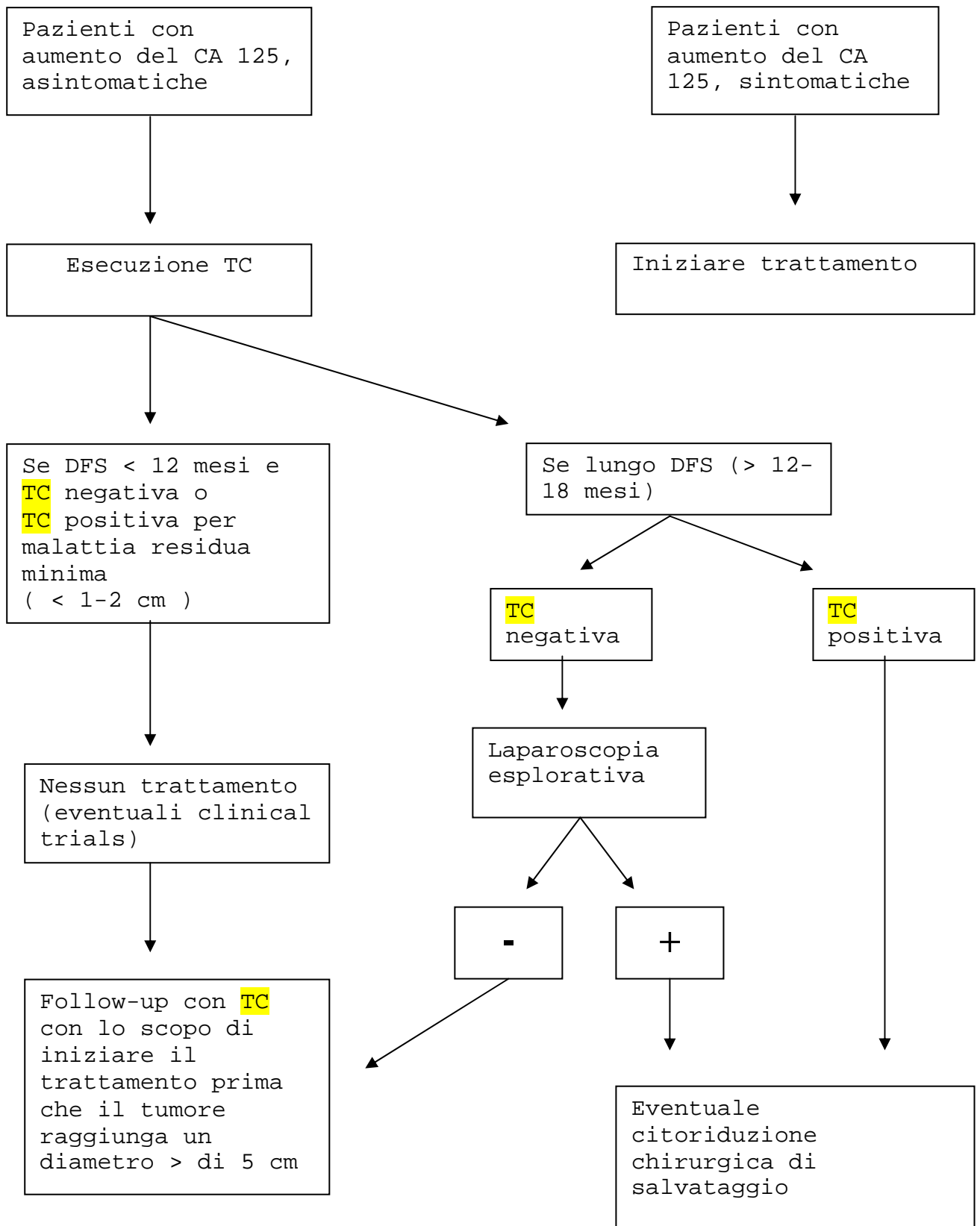
Una questione di grande attualità concerne quali siano i tempi ottimali di inizio di un trattamento di II linea dopo il fallimento della terapia precedente.

La risposta ad un trattamento chemioterapico alla recidiva è legato alle dimensioni del tumore (risposta peggiore per malattia di 5 cm o più) ed al performance status della paziente. (39)

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

Gli studi condotti fino ad ora non hanno dimostrato alcun beneficio per le pazienti in recidiva asintomatiche trattate precocemente; alcuni studi randomizzati concernenti questa problematica sono tuttora in corso.

In attesa di questi risultati, sembra accettabile seguire la seguente procedura :



(EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B) (40)

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

Sulla base dell'intervallo libero da malattia dopo il trattamento chemioterapico di I linea possiamo suddividere le pazienti con recidiva di tumore ovarico in due categorie (41) :

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

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

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

Malattia platino-refrattaria/resistente

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

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

Nessuno studio randomizzato ha dimostrato una differenza significativa in sopravvivenza globale tra i diversi agenti confrontati.

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

Malattia platino sensibile

In una paziente con almeno 6 mesi di intervallo libero da malattia dopo una chemioterapia di I linea è indicato un trattamento chemioterapico di II linea a base di platino.(EVIDENZA III, RACCOMANDAZIONE B) (42)

Nell'ambito delle pazienti con malattia platino-sensibile è opportuno differenziare il sottogruppo di pazienti con malattia platino-molto sensibile (ovvero con intervallo libero da malattia > 18-24 mesi).

Il tasso di risposte al trattamento di seconda linea, sia con platino che con altri agenti, aumenta con l'aumentare dell'intervallo libero da malattia.(40-43)

In questo sottogruppo di pazienti, inoltre, è auspicabile valutare un nuovo trattamento di citoreduzione chirurgica ottimale prima di un nuovo trattamento chemioterapico, o una chirurgia di intervallo, anche se non vi sono studi che abbiano evidenziato chiaramente

che la citoriduzione chirurgica secondaria conferisca un vantaggio in sopravvivenza e il suo ruolo resta controverso.

Analisi multivariate mostrano comunque che la citoriduzione è una delle più importanti variabili che influenzano la sopravvivenza e alcuni studi, pur numericamente piccoli, hanno mostrato un aumento di sopravvivenza statisticamente significativo nelle pazienti sottoposte a citoriduzione.(43)

Gli agenti che si sono dimostrati più efficaci nel trattamento chemioterapico di seconda linea della recidiva del tumore ovarico sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale pegilata, l'etoposide, la gemcitabina, la vinorelbina, il docetaxel, l'oxaliplatino (tabella 1). (EVIDENZA I, III) (40-44)

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

In letteratura sono riportati diversi studi di confronto tra i singoli farmaci. Solo uno di questi è stato però in grado di dimostrare la superiorità di uno dei due agenti: la doxorubicina liposomiale è risultata più attiva del topotecan determinando un prolungamento significativo della sopravvivenza delle pazienti platino sensibili. (EVIDENZA II) (45)

Fino a poco tempo fa alcuni studi erano riusciti nell'intento di evidenziare una più alta percentuale di risposte della chemioterapia di combinazione rispetto alla terapia con singolo agente, ma senza che questo si traducesse in un maggiore intervallo libero da malattia né in un incremento della sopravvivenza globale. (46,47)

Lo studio ICON4 e lo studio OVAR 2.2, recentemente pubblicati, hanno evidenziato che perlomeno nel sottogruppo di pazienti considerati platino-sensibili il trattamento polichemioterapico con platino e taxolo è superiore rispetto al trattamento con il solo platino sia in termini di risposte obiettive che di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza a due anni (48).

La superiorità di una combinazione chemioterapica verso il carboplatino agente singolo in pazienti recidivate platino-sensibili, è stata recentemente confermata da uno studio clinico randomizzato che ha confrontato Carboplatino/Gemcitabina vs solo Carboplatino. (49) (EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A)

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

La validità di tale strategia è tuttavia ancora controversa e ancora oggetto di studio. (EVIDENZA II,III) (50,51)

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

Tabella 1. Attività dei singoli agenti chemioterapici in pazienti con recidiva platino-refrattaria/resistente

Autore	farmaco	Risposte (%)
Trimble 1993; Gore 1995 Bolis 1999	Paclitaxel 3 w	17-22
Markman 2000; Kaern 2002;	Paclitaxel w	25-27
Kudelka 1996; Swisher 1997; Bookman 1998	Topotecan	14-18
Muggia 1997; Gordon 2000	Doxorubicina Liposomiale.	16-26
Vermorken 1995	Epidoxorubicina	12
Manetta 1997	Altretamine	17
Rose 1998	Etoposide	27
Von Minckwitz 1999; D'Agostino 2003;	Gemcitabina	19-22
Rose 2003	Docetaxel	22
Fracasso 2003	Oxaliplatino	4
Sorensen 2001	Vinorelbina	21

Terapia ormonale

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

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

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

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

(EVIDENZA II,III, RACCOMANDAZIONE C) (52,53)

Terapia chirurgica nella recidiva di tumore ovarico

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

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

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

11.1 Tumori a basso grado di malignità (borderline)

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

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

Sono tumori perlopiù costituiti da forme sierose e mucinose, mentre sono rare le forme endometrioidi, a cellule chiare e di Brenner. Il tumore borderline di tipo sieroso è bilaterale nel 25-50% dei casi; la percentuale scende negli altri tipi istologici.

Un aspetto caratteristico dei tumori ovarici borderline è la presenza, in più del 30% dei casi, di impianti peritoneali borderline analoghi al tumore ovarico primitivo, oppure invasivi. Se questi impianti rappresentino delle metastasi del tumore primitivo oppure siano la manifestazione di lesioni multifocali del peritoneo non è ancora del tutto chiaro, anche se i dati della letteratura indicano come possibilità più probabile l'origine multifocale.

Un ampio studio retrospettivo ha dimostrato che lo stadio precoce, l'istologia sierosa e l'età < 40 anni si associano ad una migliore prognosi.

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

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

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

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

Non esistono comunque studi randomizzati che abbiano valutato l'efficacia di una terapia adiuvante o per malattia residua, ma solo studi prospettici o retrospettivi. (54)

12.1 Follow-up

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

Nelle pazienti in stadio I e II e nelle pazienti in stadio III e IV in remissione completa è accettabile prevedere (55):

- una visita di controllo ogni 2-4 mesi per i primi due anni, poi ogni 6 mesi per i successivi tre anni;
- ecografia addomino-pelvica ogni 6 mesi
- Ca 125 ad ogni visita di controllo se inizialmente elevato
- Tc addome/pelvi se clinicamente indicata
- Rx torace se clinicamente indicato

Nella pratica clinica, tuttavia, è usuale nelle pazienti in remissione completa di malattia effettuare un controllo periodico con esame clinico, visita ginecologica, dosaggio del Ca

125 ogni 3-4 mesi il primo anno, ogni 4-5 mesi nel secondo anno, ogni 6 mesi fino al quinto anno. Un controllo ecografico addominale e pelvico vanno eseguiti ogni 6 mesi. Il monitoraggio del Ca 125 è lo strumento più affidabile e meno invasivo per la diagnosi preclinica di ripresa di malattia. La tomografia assiale computerizzata va effettuata in caso di incremento del marcatore indicativo di progressione di malattia.

(EVIDENZA I, RACCOMANDAZIONE A).(55-57)

La (18)F-FDG PET/CT si è dimostrata l'indagine strumentale con buona sensibilità (88,2%), specificità (71,4%) ed accuratezza (85,4%) nella diagnosi precoce della sede di recidiva, sicuramente superiori alle altre procedure di imaging. (58)

13.1 Prospettive future

Nuovi Agenti citotossici

Analoghi del platino

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

Di particolare interesse sono risultati ZD0473 progettato per aggirare la resistenza al platino e BR3464, ancora in fase di studio (studi di fase II). (59-60)

Nuovi taxani

Docetaxel si è dimostrato egualmente efficace rispetto il paclitaxel, pur presentando un profilo di tossicità diverso. In particolare è stata osservata una tossicità ematologia significativamente superiore rispetto al paclitaxel con una minor neurotossicità (61).

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

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

BMS-184476 è anch'esso un taxano potenzialmente meno tossico del paclitaxel, studiato nell'ambito di trials di fase II. (62)

Altri agenti citotossici

Con particolare riguardo alla recidiva del tumore ovarico, è in corso di accertamento l'attività di NX211 (una formulazione liposomiale del lurtotecan) (63) dell'epotilone (64) e E743 (trabectedina). Quest'ultimo si è dimostrato particolarmente promettente in uno studio di fase II ottenendo, in pazienti con malattia platino-sensibile, 43% di risposte obiettive (65)

Nuovi agenti non citotossici

Inibitori del segnale di traduzione

Molteplici farmaci che hanno come obiettivo target molecolari sono stati sviluppati e testati.

Tra questi vi sono inibitori della farnesil transferasi, inibitori della RAF-kinasi, analoghi della rapamicina, inibitori della proteina kinasi C ed inibitori dell'EGFR.

Ricordiamo in particolare :

- Iressa (ZD1839), un inibitore della EGFR tirosin kinasi, che ha mostrato qualche attività nelle linee cellulari del carcinoma ovarico ed è in corso di sperimentazione in trials clinici (66);
- Erlotinib (OSI-774), un antagonista orale di EGFR tirosin kinasi, ha dimostrato attività in studi di fase II ed è in corso di valutazione (EORTC trial) come terapia di mantenimento dopo I linea con docetaxel e carboplatino;
- Trastuzumab, un anticorpo monoclonale specifico per il recettore HER2, che sembra avere un effetto sinergico con i taxani. HER2 è iperespresso in circa il 25% dei carcinomi ovarici e un recente studio ha evidenziato un suo possibile ruolo come fattore prognostico negativo (67). Uno studio di fase II sull'utilizzo del trastuzumab come agente singolo nel carcinoma ovarico refrattario o ricorrente ha ottenuto un basso livello di risposte obiettive tra i pazienti con iperespressione di HER2 (68).

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

Inibitori della metalloproteinasi della matrice

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

Farmaci che sono stati elaborati per inibire queste proteasi vengono testati nel carcinoma ovarico, con studi di fase III che allo stato attuale sembrano però dare risultati deludenti. (69)

Altri anti-angiogenetici

Anti-VEGF (bevacizumab), inibitori del recettore VEGF tirosinchinasi e talidomide sono in corso di valutazione nell'ambito di studi clinici di fase I-II. In particolare è in corso lo studio GOG0218 di fase III dove viene valutata l'efficacia clinica della somministrazione del Bevacizumab, in associazione o in sequenza, alla terapia di I linea con paclitaxel e carboplatino nelle pazienti con malattia in stadio III-IV.

Terapie mirate alla modulazione della farmacoresistenza

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

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

Tra questi ricordiamo la Decitabine e il PSC833 (Valspodar), un analogo non immunosoppressivo della ciclosporina che ha dimostrato una promettente attività in combinazione con platino e paclitaxel in trials non randomizzati nella terapia di II linea. Non così promettenti i risultati in uno studio randomizzato nella terapia di I linea, che, anzi, ha mostrato un incremento della tossicità complessiva senza miglioramento della sopravvivenza globale. (70)

Un altro farmaco in fase di studio è il PS341, avente come possibili bersagli proteine quali le cicline, le kinase ciclino-dipendenti e i geni oncosoppressori. Funzionerebbe come inibitore della degradazione proteica mediata dai proteosomi, favorendo l'apoptosi chemioindotta. (71)

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

Immunoterapia

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

Gli studi in corso includono anticorpi e coniugati anticorpali, vaccini, trattamenti a base di citochine e immunoterapia cellulare con cellule dendritiche e linfociti infiltranti il tumore. Tra gli studi clinici di maggiore interesse menzioniamo quello basato sull'uso di un anticorpo monoclonale anti-idiotipico conosciuto come ACA125.

Anche l'uso dei linfociti infiltranti il tumore e di cellule dendritiche autologhe ha ottenuto qualche risposta; non è ancora dato sapere se questo si traduca in un beneficio clinico. Risultati di qualche interesse sono stati ottenuti anche con l'anticorpo monoclonale HMFG1 che necessitano però di ulteriori conferme. (72)

Terapia genica

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

Tuttavia molti altri geni appaiono implicati nello sviluppo del carcinoma ovarico sporadico e nella sua progressione, tra cui p53, GPC3, NOEY2, OVCA1, DOC2, k-RAS, HER2/neu, c-MYC e AKT2.

Ciascuno di essi è un obiettivo appropriato per strategie di terapia genica.

Alte dosi

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

Al momento, un solo studio randomizzato di confronto tra regime standard ed alte dosi come terapia di consolidamento è stato portato a termine. Nessun vantaggio clinico è stato osservato tra le pazienti sottoposte al trattamento ad alte dosi. (73)

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

L'uso di chemioterapia ad alte dosi è attualmente indicato solo nell'ambito di trials clinici. (74-76) (EVIDENZA III)

Nuove schedule

In corso di valutazione sono nuove schedule con i farmaci già in uso.

Studi randomizzati di confronto stanno cercando di evidenziare l'esistenza di vantaggi in termine di sopravvivenza tra l'uso di polichemioterapia concomitante o sequenziale (ICON5-GOG182).

Bibliografia

1. Ozols R.F, Recurrent Ovarian Cancer : Evidence-based treatment, JCO,20, N°5,2002: 1161-1163
2. Harries M, Gore M, Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis, Lancet Oncol 2002 ; 3 : 529-36
3. Stratton J, Pharoah P et al, A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer, Br J Obstet Gynaecol 105 : 493-499, 1998
4. Gambacciani M, Monteleone P et al, Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003 Mar,17 (1) : 139-47
5. Venn A, Healy D et al, Cancer risks associated with the diagnosis of infertility, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2003 Apr: 17 (2) :343-67
6. Dor J., Lerner-Geva L. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization Fertility and sterility 2002 2: 324-27
7. Venn A., Jones P. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients Gynecol Oncol 2001 82: 64-8
8. FIGO annual report, vol. 24, J Epidemiol Biostat 2001; VI : 107-38
9. Vergote I, De Brabanter J, Fyles et al, Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma, Lancet 2001; 357 : 176-82
10. Gershenson D.M., Advances in the management of Early stage epithelial ovarian cancer, Asco 2001
11. Pisano C., Greggi S., Tamburo R., et al. Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study. Anticancer Res 25:3501-3505, 2005
12. Bristow RE., Tomacruz RS., Armstrong DK., et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 20:1248-59, 2002
13. Gadducci, P. Zola, F. Landoni, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. Gynecol Oncol **58** (1995), pp. 42–47
14. Lu HK, Patterson AP, Wang L. Selection of Potential Markers for Epithelial Ovarian Cancer with Gene Expression Arrays and Recursive Descent Partition Analysis. Clin Can Res, 2004; 10: 3291-3300

15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: screening treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S4-14
16. Trimbos JB, European guidelines of staging of ovarian cancer *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10 (S1) : 8-11
17. Vergote I, De Wever I et al , Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma : a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 71 : 431-436,1998
18. Berek JS, Trope C et al, Surgery during chemotherapy and at relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 10 : S3-S7,1999 (suppl 1)
19. Allen DG et al, A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16 : 349-56
20. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N et al., Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560-66
21. Brown CL, Dharmendra B et al, Preserving fertility in patients with epithelial ovarian cancer (EOC): The role of conservative surgery in treatment of early stage disease, *Gynecol Oncol* 2000; 76:240
22. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al : The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34
23. Rose PG, Nerenstone S et al, A phase III randomised study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: A Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21 : 201a,2002 (Abstr 802)
24. ICON1 and ACTION Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003
25. Aabo et al, Chemotherapy in advanced ovarian cancer : four systematic meta-analyses of individual patients data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group, Br J Cancer* 1998; 78 (11): 1479-87
26. Piccart MJ et al, Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclofosamide in women with advanced epithelial ovarian cancer : three-year results, *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (9) : 674-5
27. Du Bois A, Combe M, Rochon J, et al. Epirubicin/ paclitaxel/ carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer (OC) FIGO stages IIB–IV. An AGO-GINECO Intergroup phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004: (abstr 5007)

28. Kristensen GB, Vergote I, Eisenhauer E, et al. First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. ASCO 2004: 5003
29. Lambert HE, Rustin GJ et al, A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced ovarian epithelial carcinoma. *Ann Onc* 1997; 8: 327-33
30. Gadducci A, Sartori A, Landoni F, et al, Relationship Between Time Interval From Primary Surgery to the Start of Taxane- Plus Platinum-Based Chemotherapy and Clinical Outcome of Patients With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Multicenter Retrospective Italian Study. *JCO* 2005; 23 (4):751-58
31. Markman M, Liu PY et al, Phase III randomised trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial, *JCO* 2003; 21: 2460-2465
32. Varia MA, Stehman FB, Bundy BN et al, Intraperitoneal radioactive phosphorus versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *JCO* 2003, Aug 1;21(15):2849-55
33. Scarfone G, Merisio C, Garavaglia E, Richiardi G et al, A phase III trial of consolidation versus nihil for advanced epithelial ovarian cancer (AEOC) after complete remission. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002: (abstr 812)
34. Deplacido S, Scambia G, Di Vagno G. et al: Topotecan vs nihil after response to carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer. Early results of the MITO-1 study. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 2635-2642
35. Pfisterer J, Lortholary A, Kimming R, Weber B. Paclitaxel/carboplatin (TC) vs. paclitaxel/carboplatin followed by topotecan (TC-Top) in first-line treatment of ovarian cancer FIGO stages lib-IV. Interim results of a gynaecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group and GINECO. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; 22:446
36. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol*. 2000 Feb;76(2) 157-62.
37. Markman M, Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results, *Lancet Oncol* 2003, 4: 277-83
38. Fujiwara K, Markman M, Morgan M, Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 97:10–15
39. Eisenhauer E, Vermorken JB et al, Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer : a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963-68

40. Harries M , Gore M, Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease, *Lancet Oncol* 2002; 3: 537-45
41. Thigpen T, Second-line therapy for ovarian carcinoma : general concepts ; ASCO 1999
42. Gore M, The treatment of relapsed epithelial ovarian cancer. Inn : Perry MC, (Ed). American Society of Clinical Oncology educational book 2001
43. Ovarian Epithelial Cancer : Treatment guidelines. National Cancer Institute 2002
44. Markman M, Bookman MA, Second line treatment of ovarian cancer. *Oncologist* 5:26-35,2000
45. Gordon AN, Fleagle JT et al, Recurrent epithelial ovarian carcinoma : a randomised phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan , *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22
46. Colombo N, Cyclofosfamide, adriamycin, cisplatin in recurrent platinum sensitive ovarian cancer: a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 279 (abstr 751)
47. Bolis G, Scarfone G et al, A randomized study in recurrent ovarian cancer comparing the efficacy of single agent versus combination chemotherapy according to time to relapse. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15: 279 (abstr 750)
48. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N. ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;21:2099-106
49. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A et al. Combination therapy with Gemcitabine and Carboplatin in recurrent ovaria cancer. *Int Gynecol Cancer* 2005; 15: 36-41
50. Kavanagh J, Tresukosol D et al, Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1584-8
51. Bookman MA, Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer : the role of toptecan in second-line chemotherapy
52. Markman M, Iseminger KA et al, Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 4-6
53. Du Bois A, Meier W et al, Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum and paclitaxel refractory ovarian cancer: a randomized trial of the AGO study group ovarian cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 251-57
54. Mosconi AM, I tumori ovarici borderline, *ΤΣχvηη*, vol 6, n.2

55. Practice Guidelines in Oncology, version 1.2002, National Comprehensive Cancer Network
56. Guidelines about Epithelial ovarian cancer, www.mdanderson.org
57. Minimum Clinical Recommendations, ESMO 2002
58. Nanni C, Rubello D, Farsad M, et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. Eur J Surg Oncol 2005, 11
59. Hay MP, ZD0473 Astra Zeneca. Curr Opin Invest Drugs 2000; 1: 263-66
60. Gore ME, Atkinson RJ et al, ZD0473 monotherapy trial in second line ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 221a (abstr 881)
61. Vasey PA. Role of docetaxel in the treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. J Clin Oncol. 2003 15;21(10 Suppl):136-44.
62. Poole CJ, Thomas H et al, Phase II trial of BMS-184476, a novel taxane, administered days 1 and 8 every 28 days in patients with relapsed epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-base chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 209a (abstr 832)
63. Calvert AH, Grimshaw R, et al, Randomized phase II trial of two intravenous schedules of the liposomal topoisomerase inhibitor, NX211, in women with relapsed epithelial ovarian cancer: an NCIC CTG study. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 208a (abstr 830)
64. Calvert PM, O'Neill V et al, A phase I clinical and pharmacokinetic study of EPO906 (epothiloneB), given every three weeks, in patients with advanced solid tumours. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 221a (abstr 880)
65. [Sessa C](#), [De Braud F](#), [Perotti A](#) et al, Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. J Clin Oncol. 2005 23;9:1867-74
66. P. Pautier F, Joly P, Kerbrat P, et al Preliminary results of a phase II study to evaluate gefitinib (ZD1839) combined with paclitaxel (P) and carboplatin (C) as second-line therapy in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; (abstr 5015)
67. Hogdall EV, Christensen L et al, Distribution of HER-2 overexpression in ovarian carcinoma tissue and its prognostic value in patients with ovarian carcinoma : from the Danish MALOVA Ovarian Cancer Study. Cancer, 2003, Jul 1;98 (1):66-73
68. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR, Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2 : a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group, JCO, 2003 Jan 15;21(2):283-90

69. Hirte HW, Vergote IB et al, An international multicentre phase III study of BAY 12-9566 versus placebo in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery/ paclitaxel+platinum containing chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 211°(abstr 843)
70. Joly F, Mangioni C et al, A phase III study of PSC 833 in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin alone in patients with stage IV or suboptimally debulked stage III epithelial ovarian cancer or primary cancer of the peritoneum , Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 202° (abstr 806)
71. Aghajanian C, Soignet S et al, A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies. Clin Cancer Res 8: 2505-2511,2002
72. Epenetos AA, Hird V et al, Long term survival of patients with advanced ovarian cancer treated with intraperitoneal radioimmunotherapy. Int J Gynecol Cancer 2000: 10: 44-46
73. Curè H, Battista C, Guastalla JP, et al Phase III randomized trial of high dose (HDC) and PBPC support as consolidation in patients with advanced ovarian cancer: 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:abstr 806)
74. Thigpen T: Dose intensity in ovarian carcinoma : Hold enough? J Clin Oncol 15 : 1291-1293,1997
75. McGuire WP: High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell reconstitution for solid tumors. Curr Prob Cancer 22:133-180,1998
76. Stiff PJ, Veum-Stone K et al, High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report. Ann Inter Med 133: 504-515,2000