



2013

GRUPPO DI STUDIO
TUMORI GINECOLOGICI

“Gestione Clinica -Trattamento chirurgico delle masse pelviche” e

“Gestione Clinica -Trattamento medico”



A cura di:

Annamaria Ferrero

Gianluca Gregori

Luciano Galletto

Laura Zavallone

Elisa Piovano

Annalisa Rossi

Debora Beldi

Francesco Bocci

Davide Marengo

Giuliana Ritorto

Dionyssios Katsaros

Guido Menato

Andrea Puppo

Francesco Marocco

Maria Tessa

Alessandro Urgesi

Maggiorino Barbero

Pierluigi Montironi

Enrica Pontiglio

Paolo Zola

Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio sui

TUMORI GINECOLOGICI così composto:

Aguggia Vittorio, Aroasio Emiliano, Ballario Paola, Barbero Maggiorino, Beldi Debora, Bianciotto Andrea, Bocci Francesco, Bretti Sergio, Camanni Marco, Carapezza Mariangela Anna, Ciccone Giovannino, Danese Saverio, Enria Raffaella, Ferrero Annamaria, Franchini Loredana, Fruncillo Rosanna, Galletto Luciano, Ghiringhello Bruno, Gregori Gianluca, Gribaudo Sergio, Iskra Liliana, Katsaros Dionyssios, Longo Virginia, Marengo Davide, Marocco Francesco, Martra Francesca, Menato Guido, Montemurro Filippo, Montironi Pierluigi, Musante Francesco, Pagano Eva, Peano Elisa, Petracchini Massimo, Piovano Elisa, Prestipino Josephine, Pontiglio Enrica, Ponzzone Riccardo, Puppo Andrea, Ravarino Nicoletta, Rigault Irene, Ritorto Giuliana, Rossi Annalisa, Tessa Maria, Trifoglio Oria, Scapoli Paola, Urgesi Alessandro, Varetto Teresio, Vaudano Giacomo, Vendola Nicoletta, Viora Elsa, Zavallone Laura, Zola Paolo.



Indice

1. Introduzione.....	pag. 4
2. Trattamento chirurgico.....	pag. 5
a. Stadi iniziali.....	pag. 5
b. Stadi avanzati	pag. 6
3. Ruolo della laparoscopia.....	pag. 8
a. Stadi iniziali.....	pag.8
b. Valutazione della citoriducibilità.....	pag. 9
4. Chemioterapia.....	pag.10
a. Stadi iniziali.....	pag.10
b. Stadi avanzati.....	pag.11
c. Neoadiuvante.....	pag.15
5. Trattamento medico delle recidive.....	pag.16
a. Recidive platino-sensibili	pag.17
b. Recidive parzialmente platino-sensibili.....	pag.18
c. Recidive platino-resistenti.....	pag.18
6. Chirurgia secondaria.....	pag.19
7. Radioterapia	pag.22
8. Terapia palliativa.....	pag.23
9. Tumori borderline.....	pag.24
10. Raccomandazioni.....	pag.26
11. Bibliografia di riferimento.....	pag.28

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 ristadiatione 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.

a. 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.

b. 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).

3. RUOLO DELLA LAPAROSCOPIA

a. 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 ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale.

b. 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 citoridurre in modo ottimale la malattia nella singola paziente, garantirebbe che la chirurgia citoriduttrice 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 citoriduzione 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 citoriducibilità 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 magnificata 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 citoriduzione 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 mesentere, 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

a. 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.

b. 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 citoriduttiva primaria (Primary Debulking Surgery, PDS) o a NACT e successiva chirurgia di intervallo (Interval Debulking Surgery, IDS). Una citoriduzione 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 citoriduzione 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 citoriduzione 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 citoriduzione 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 vargatef (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 citoreducente 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 citoriduzione 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 (citoriduzione 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 citoriduzione 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 citoriduzione 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 un 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 citoreduttiva 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 citoreduttiva 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 citoreduttivo 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 citoreduzione 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 21

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. E' 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



Il trattamento chirurgico e medico delle masse pelviche

- 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 anatomico-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.

10. 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 ristadiazione 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. 29
- 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, McCaughy 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 C et 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, Laccioni 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.

31

- 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. 32
- 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.

33

- 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.

34

- 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.

