

Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici

Luglio 2005

CAPITOLO 6

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA OVARICO

Coordinatore: **Angiolo Gadducci**
Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Aiosa Carlo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Baglioni Tiziana	Oncologia	ASL 7 Siena
Bardazzi Nara	Ginecologia	ASL 4 Prato
Barsanti Gemma	Oncologia	ASL 2 Lucca
Bernardeschi Paolo	Oncologia	ASL11 Empoli
Berti Leonardo	Ginecologia	ASL 10 Firenze
Cariti Giuseppe	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Cianci Claudia	Oncologia	AOU Pisa
Ciatto Stefano	Radiologia	CSPO Firenze
Confortini Massimo	Biologia molecolare	CSPO Firenze
Cristini Giorgio	Ginecologia	ASL 8 Arezzo
Di Giacomo Anna Maria	Oncologia	AOU Siena
Fabrini Maria Grazia	Radioterapia	AOU Pisa
Filippeschi Marco	Ginecologia	ASL 11 Empoli
Fiorentini Giammaria	Oncologia	ASL 11 Empoli
Galardi Alessandra	Radioterapia	AOUC Firenze
Gentili Cesare	Anatomia patologica	ASL 12 Versilia
Marchionni Mauro	Ginecologia	AOUC Firenze
Massi Gianbattista	Ginecologia	AOUC Firenze
Mazzocchi Bruno	Oncologia	ASL 9 Grosseto
Mazzucchelli Giorgio	Ginecologia	ASL 9 Grosseto
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Petraglia Felice	Ginecologia	AOU Siena
Pirtoli Luigi	Radioterapia	AOU Siena
Rafanelli Paola	MMG	ASL 10 Firenze
Raspollini Maria	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Santopietro Rosa	Anatomia patologica	AOU Siena
Savino Luciano	Ginecologia	ASL 3 Pistoia
Taddei Gian Luigi	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Vezzani Enola	Radioterapia	ASL 3 Pistoia
Villanucci Alessandro	Oncologia ginecologica	AOUC Firenze

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale.

6.1 INTRODUZIONE

Il carcinoma dell'ovaio è la settima causa di morte per tumore nella donna e la prima per patologia neoplastica ginecologica nei paesi sviluppati, ad eccezione del Giappone.

Questo tumore, inesistente in età prepubere, ha una frequenza crescente dopo i 40 anni, con un picco di incidenza tra i 50 e 69 anni. Il 70% delle pazienti è in stadio avanzato al momento della diagnosi.

La multiparità, il menarca tardivo, la menopausa precoce ed i contraccettivi orali hanno un effetto protettivo, ed in particolare l'uso di questi ultimi per tre o più anni riduce del 30-50% il rischio di insorgenza di questa neoplasia.

Pochi e inconclusivi dati esistono in letteratura sul ruolo etio-patogenetico di fattori alimentari e chimici.

Una familiarità è presente nel 10% circa dei casi di carcinoma ovarico, ed è generalmente a mutazioni dei geni oncosoppressori BRCA 1 e BRCA 2 o, più raramente a mutazione dei geni del "mismatch repair" (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6/GTBP) che codificano enzimi coinvolti nella riparazione del DNA.

Complessivamente, il rischio cumulativo di carcinoma ovarico nell'arco della vita è 1,7% nella popolazione generale, circa il 12% nelle donne con sindrome di Lynch II, e varia dal 16 al 60% nelle donne con sindrome del carcinoma mammario/ovarico ereditario, riconducibile nella quasi totalità dei casi a mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2.

La diagnosi è spesso tardiva e l'approccio terapeutico è interdisciplinare.

6.2 DIAGNOSI

6.2.1 Screening

La possibilità di trovare un tumore ovarico maligno è strettamente dipendente dall'età, ed in particolare l'incidenza di questa neoplasia è di circa 4/100.000 donne all'anno tra 25 e 29 anni ed aumenta progressivamente con l'età sino a valori di 48/100.000 donne all'anno tra 75 e 79 anni.

L'ipotesi di uno screening per il carcinoma ovarico può apparire suggestiva per l'elevata letalità della malattia e per l'evidenza di una prognosi assai più favorevole per i casi diagnosticati in stadio iniziale. Tuttavia uno screening di popolazione appare problematico per:

- la relativa bassa prevalenza della malattia;
- la mancanza di fattori di rischio capaci di selezionare in modo efficiente un sottogruppo di soggetti a più elevata incidenza di malattia;
- la scarsa accuratezza dei mezzi diagnostici da applicare nello screening.

I diversi marcatori sierologici (principalmente il CA 125) sembrano tutti volume-tumore-correlati e poco si prestano a garantire una diagnosi in fase precoce: i cut-off comunemente adottati per identificare neoplasie iniziali risultano poco specifici.

L'altro possibile test di screening, l'ecografia trans-vaginale, non è molto sensibile e soprattutto è poco specifico, in quanto il carcinoma ovarico iniziale può presentarsi come una cisti non complessa.

Esperienze di screening condotte in Gran Bretagna sono state interrotte per la limitata detection rate, i costi elevati e la bassa specificità che, nell'intento di massimizzare la sensibilità, aveva comportato un eccesso di accertamenti invasivi (laparoscopia, interventi esplorativi) inutili.

Al momento non sono disponibili metodologie diagnostiche alternative in grado di rilanciare l'ipotesi di uno screening quale pratica corrente nella popolazione. Le ricerche nel settore della proteomica saranno molto importanti per l'identificazione di nuovi marcatori tumorali per il carcinoma ovarico.

Una problematica particolare è rappresentata dalle donne con mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2. La convinzione della scarsa utilità di test di screening quali il CA 125 o l'ecografia può far prendere in considerazione un'ovaro-salpingectomia profilattica, con terapia ormonale sostitutiva, dopo l'espletamento delle gravidanze desiderate o comunque dopo i 35 anni di età.

Questa chirurgia profilattica, che deve essere preferenzialmente eseguita per via laparoscopica, riduce significativamente il rischio neoplastico ma non dà una protezione completa, dal momento che un carcinoma papillare peritoneale può svilupparsi nell'1,8-10,7% delle pazienti a rischio annessiectomizzate per la comune derivazione embriologica del peritoneo e dell'epitelio di rivestimento ovarico. Alcuni autori suggeriscono di eseguire anche l'isterectomia per asportare la porzione istmica della tuba, sebbene la quota di neoplasie che insorgono in questa sede sia sconosciuta e nonostante che questo atteggiamento riduca l'accettabilità della procedura e ne aumenti i rischi e i costi.

L'ovaro-salpingectomia profilattica in corso di chirurgia addominale per altre cause è comunque consigliabile dopo i 35 anni nelle donne con mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2 o con sindrome di Lynch. In queste ultime è preferibile eseguire anche l'isterectomia profilattica, considerando che in questa sindrome è aumentato anche il rischio di carcinoma endometriale.

6.2.2 Anatomia patologica

Per l'allestimento dei preparati istologici definitivi è raccomandata una campionatura estensiva. In presenza di un carcinoma, l'anatomo-patologo deve specificare l'istotipo della neoplasia (sieroso, mucinoso, endometrioido, a cellule chiare, tipo Brenner, indifferenziato, e misto), il grado istologico (G1, ben differenziato; G2, moderatamente differenziato; G3, scarsamente differenziato), la presenza di tumore sulla superficie esterna dell'ovaio, l'eventuale diffusione extra-ovarica. Lo studio di variabili biologiche (p53, erb-B2, bcl-2, bax, K-ras, myc, instabilità dei microsatelliti) è oggetto di ricerca clinica.

6.2.3 Iter diagnostico

Il carcinoma ovarico è asintomatico o con sintomatologia aspecifica in fase iniziale di sviluppo. Spesso i sintomi di esordio sono rappresentati da un senso di pesantezza al basso addome o da una vaga dolenza addomino-pelvica o da un aumento di volume addominale. Può essere presente una sintomatologia gastroenterica. Elemento essenziale per la diagnosi è il rilievo all'esame ginecologico di una massa pelvica. Nei testi di ginecologia questo termine è sinonimo di tumefazione ovarica, dato che la patologia gonadica rappresenta il pericolo maggiore per la pelvi femminile. Escludendo dalla valutazione i fibromi uterini, è stato calcolato che l'1,5-2% delle donne oltre 40 anni presenta una patologia pelvica che si mostra clinicamente come una massa. Un razionale inquadramento diagnostico di queste formazioni è essenziale per un corretto management clinico.

Una massa pelvica con segni clinici sospetti per neoplasia ovarica necessita di un'accurata valutazione clinica, strumentale e di laboratorio. Elementi fondamentali per un giudizio clinico sono rappresentati dall'età, dallo stato menopausale, dalle dimensioni della massa, dalla mono- o bilateralità, dalla consistenza (parenchimatosa o elastica), dalle caratteristiche morfologiche e di vascolarizzazione, dalla coesistenza di versamento peritoneale e/o pleurico, dalla presenza di eventuale sintomatologia, dal livello del CA 125 sierico.

L'ecografia addominale e trans-vaginale, eventualmente associata a color-Doppler, è di grande ausilio nella diagnosi differenziale delle tumefazioni pelviche, nell'evidenziazione dell'ascite, e nella valutazione dell'eventuale diffusione della malattia alla pelvi e all'addome superiore. Sono suggestive di malignità la presenza di irregolarità della superficie, di setti spessi all'interno della massa, di una struttura disomogenea con alternanza di aree ipoecogene ed ipercogene e di ascite. L'aggiunta del color-Doppler può evidenziare la neovascolarizzazione a bassa resistenza tipica delle lesioni neoplastiche. L'ecografia consente inoltre di effettuare un prelievo citologico per aspirazione con ago sottile o un'agobiopsia della tumefazione. È necessario il dosaggio sierico preoperatorio del CA125, e, nelle pazienti in età prepubere o adolescenziale, anche il dosaggio sierico dell'AFP e della β -HCG (marcatori di tumori germinali). Livelli elevati (> 35 u/ml) di CA 125 alla diagnosi sono presenti nell'80% delle pazienti con carcinoma ovarico, ed in particolare, nel 50% di quelle con malattia in stadio iniziale e nel 90% di quelle con malattia in stadio avanzato. Tuttavia una percentuale non trascurabile di donne, soprattutto in età fertile, presenta concentrazioni dell'antigene > 35 u/ml per l'esistenza di affezioni ginecologiche benigne, quali l'endometriosi o la malattia infiammatoria pelvica, il che determina una specificità relativamente bassa del CA 125 test. Il dosaggio seriato del CA 125 è molto utile nel monitoraggio della risposta alla chemioterapia e nel follow-up delle pazienti con carcinoma ovarico.

Mentre può essere razionale un atteggiamento di vigile attesa di fronte a masse annessiali anche di dimensioni > 5 cm con caratteri ecografici non sospetti e con valori di CA125 normali in donne in premenopausa, la maggior parte delle tumefazioni ovariche nelle donne in postmenopausa richiederà un'esplorazione chirurgica. Nessuna combinazione di parametri clinici, di laboratorio o di diagnostica per immagine ha un'accuratezza diagnostica del 100% nel predire la presenza di una neoplasia maligna dell'ovaio soprattutto in stadio iniziale.

La diagnosi definitiva di carcinoma ovarico si pone con l'esplorazione chirurgica. In pazienti con verosimile carcinoma ovarico e con ampia disseminazione di malattia all'addome superiore per la quale non sia considerata possibile una citoriduzione ottimale (vedi paragrafo 6.3.1.2.1), si può eseguire una biopsia ecoguidata della massa ovarica per l'accertamento istopatologico seguita dalla chemioterapia neoadiuvante.

6.2.4 Stadiazione

La stadiazione del carcinoma ovarico è chirurgica (vedi paragrafo 6.3.1.1.1).

In fase preoperatoria, la CT e la RM possono fornire informazioni aggiuntive all'ecografia per quanto riguarda la diffusione della malattia alle strutture pelviche, ai linfonodi retroperitoneali, e all'addome superiore.

L'RX torace può evidenziare un versamento pleurico da sottoporre ad ago-aspirazione per esame citologico.

Se la paziente presenta sintomi gastrointestinali, sono indicate la colonscopia e/o il clisma opaco e l'esofago-gastroscopia, per escludere una patologia neoplastica primitiva del tubo digerente e per evidenziare un interessamento secondario soprattutto del grosso intestino.

6.3 TERAPIA

Le procedure sono riportate nel paragrafo 6.3.1.1.1.

6.3.1. Terapia integrata

6.3.1.1 Stadio iniziale (Ia-IIa)

6.3.1.1.1 Chirurgia

La chirurgia, che rappresenta il primo momento terapeutico, fornisce la conferma istologica definitiva della natura della tumefazione ovarica. La laparoscopia, che non è raccomandata in pazienti in cui si sospetta un carcinoma ovarico, può essere utile in presenza di una patologia annessiale di incerta natura in donne giovani per evitare il ricorso alla chirurgia laparotomica. Qualora un carcinoma ovarico venga evidenziato durante una laparoscopia, l'intervento deve essere convertito da laparoscopico a laparotomico.

Una tumefazione ovarica sospetta viene asportata possibilmente integra ed inviata all'esame istologico estemporaneo. Se viene diagnosticato un carcinoma ovarico deve essere eseguita una stadiazione chirurgica intensiva che prevede il lavaggio peritoneale per esame citologico, l'accurata esplorazione del cavo addomino-pelvico con biopsia di ogni eventuale lesione sospetta, biopsie multiple random del cavo del Douglas, del peritoneo prevescicale, delle docce parietocoliche, del peritoneo diaframmatici e della radice del mesentere, l'omentectomia infracolica, l'appendicectomia e le biopsie dei linfonodi pelvici e lombo-aortici omolaterali al tumore. La linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica non sembra dare un vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza rispetto al sampling linfonodale (**Livello di evidenza II**).

Per quanto riguarda l'utero e l'ovaio controlaterale, il comportamento chirurgico dipende dall'età e dal desiderio riproduttivo della paziente, che deve essere possibilmente esplicitato in sede di consenso informato scritto preoperatorio.

Se la paziente è in menopausa, o comunque non desidera conservare la fertilità, si esegue l'ovaro-salpingectomia controlaterale con isterectomia totale extrafasciale. Se la paziente desidera preservare la funzione riproduttiva, ci si deve limitare ad un'accurata esplorazione dell'ovaio controlaterale (su cui si possono eseguire biopsie superficiali su aree apparentemente irregolari) e ad un'isteroscopia con biopsia endometriale o ad un esame frazionato della cavità uterina (la cui positività fa 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 endometrioide dell'ovaio, l'isteroscopia o l'esame frazionato della cavità uterina possono anche evidenziare l'eventuale presenza di un carcinoma sincrono dell'endometrio.

Qualora un carcinoma ovarico in stadio apparentemente iniziale venga occasionalmente diagnosticato in un soggetto giovane durante un'esplorazione chirurgica, l'intervento di prima istanza deve essere conservativo ma associato a stadiazione intensiva.

Secondo alcuni Autori la chirurgia conservativa dovrebbe essere riservata a pazienti con carcinoma in Stadio Ia e di Grado G₁, mentre secondo altri può essere proposta anche a pazienti con malattia in Stadio Ib-Ic o di Grado G₂₋₃. I tumori in Stadio Ib possono essere trattati conservativamente (ovaro-salpingectomia + tumorectomia controlaterale + stadiazione chirurgica) se la neoplasia è facilmente enucleabile almeno in una gonade con preservazione di un'adeguata quantità di parenchima ovarico indenne. La chirurgia conservativa deve essere seguita da una chemioterapia adiuvante nei casi ad alto rischio.

Qualora l'esame istologico estemporaneo sia suggestivo di una neoplasia borderline dell'ovaio, se la paziente è in età postmenopausale o ha esaurito il desiderio riproduttivo viene eseguita l'ovaro-salpingectomia bilaterale con isterectomia totale e con stadiazione chirurgica comprendente l'omentectomia infracolica, le biopsie peritoneali multiple e l'appendicectomia se l'istotipo è mucinoso. Non è indicata la linfadenectomia, perché l'eventuale presenza di lesioni linfonodali non modifica la prognosi. In pazienti giovani desiderose di prole è indicata una chirurgia conservativa con stadiazione chirurgica anche in presenza di impianti peritoneali, che possono essere istologicamente benigni, non invasivi o francamente invasivi.

6.3.1.1.2 Terapia adiuvante

Non vi è indicazione a terapia adiuvante nei tumori borderline dell'ovaio.

Il trattamento adiuvante dipende dal sottostadio FIGO, dal grado istologico e dall'istotipo. Quando è ritenuto indicato, il trattamento adiuvante consiste in una chemioterapia a base di platino o di platino/taxolo.

Non vi è indicazione ad un trattamento adiuvante in pazienti adeguatamente stadiate con carcinoma in Stadio Ia-Ib, Grado G₁ e istotipo non a cellule chiare.

Non vi è accordo circa la necessità di un trattamento adiuvante in pazienti adeguatamente stadiate con carcinoma in Stadio Ia-Ib, Grado G₂ e istotipo non a cellule chiare. La decisione se impiegare o meno la chemioterapia deve essere presa caso per caso, tenendo conto dell'età, del performance status (PS) e del desiderio della paziente.

In pazienti riferite con carcinoma in Stadio Ia-Ib, Grado G_{1,2}, istotipo non a cellule chiare, non adeguatamente stadiate, la decisione se procedere ad un restaging chirurgico immediato, ovvero somministrare un trattamento adiuvante, deve essere presa caso per caso, tenendo conto dell'età, del PS, del desiderio della paziente e dell'intervallo di tempo trascorso dall'intervento chirurgico.

Vi è indicazione ad un trattamento adiuvante in pazienti in Stadio Ia-Ib Grado G₃, ovvero in Stadio Ic o IIa indipendentemente dal grado, ovvero con istotipo a cellule chiare indipendentemente dal sottostadio.

Due studi randomizzati internazionali (ACTION e ICON 1) hanno recentemente documentato che la chemioterapia adiuvante a base di platino dà un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva e di sopravvivenza globale nel carcinoma ovarico iniziale con fattori di rischio (**Livello di evidenza II**).

Il trattamento adiuvante chemioterapico deve contenere platino, anche se è ancora oggetto di discussione quale sia il regime ottimale per questo gruppo di pazienti.

Quale trattamento adiuvante può essere utilizzato:

a) carboplatino in monochimioterapia AUC 5-6 ogni 3 settimane per 4-6 cicli;

b) la combinazione taxolo 175 mg/m² (infusione di 3 ore) + carboplatino AUC 5-6 ogni 3 settimane per 4-6 cicli.

6.3.1.2 Stadi avanzati (IIb-IV)

Il trattamento standard è rappresentato dalla chirurgia citoriduttiva primaria seguita dalla chemioterapia a base di taxolo/platino.

6.3.1.2.1 Chirurgia

L'intervento prevede l'ovario-salpingectomia bilaterale con isterectomia totale, omentectomia radicale, appendicectomia e rimozione di quanto più tumore è possibile.

L'obiettivo della chirurgia citoriduttiva dovrebbe essere quello di rimuovere, ove possibile, tutta la malattia macroscopicamente visibile, o almeno di lasciare un residuo < 1 cm al termine dell'intervento. Il sampling linfonodale fa parte della stadiazione chirurgica. Anche se alcuni autori hanno suggerito che l'intervento dovrebbe includere la rimozione di tutto il tessuto linfatico intorno ai vasi pelvici, all'aorta e alla cava, l'efficacia terapeutica della linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica nel carcinoma ovarico avanzato con malattia residua peritoneale minima è incerta, ed è attualmente oggetto di uno studio randomizzato internazionale. Finché non saranno disponibili i dati di questo studio, l'approccio chirurgico al retroperitoneo può limitarsi all'exeresi dei linfonodi "bulky".

Una recente meta-analisi su 6685 pazienti con carcinoma ovarico in Stadio III-IV trattate con chemioterapia a base di platino nell'ambito di studi clinici controllati, ha confermato che la citoriduzione chirurgica massimale era una delle più importanti variabili correlate con la sopravvivenza (**Livello di evidenza I**).

La citoriduzione chirurgica necessita talvolta di procedure non ginecologiche (resezioni coliche, resezioni ileali, splenectomia, ecc.). Anse intestinali possono essere resecate se massivamente coinvolte dal tumore, soprattutto se ciò consente il raggiungimento di una citoriduzione ottimale, oppure se vi è una situazione occlusiva o immediatamente preocclusiva. L'elevata probabilità di risposta alla chemioterapia sconsiglia in genere l'effettuazione di by-pass o di derivazioni colostomiche in assenza di sintomatologia francamente occlusiva.

Quando la neoplasia congela apparentemente la pelvi, in assenza di estesa diffusione all'addome superiore, l'approccio chirurgico dovrebbe essere retroperitoneale (isterectomia retrograda secondo Hudson - Delle Piane) (**Livello di evidenza VI**). Anche se nella maggior parte dei casi il tumore può essere disseccato dalla vescica o dal retto, qualche volta può essere necessaria la resezione anche parziale di questi organi. L'approccio retroperitoneale consente una citoriduzione pelvica ottimale in un'alta proporzione di pazienti con morbilità accettabile.

La descrizione dell'intervento chirurgico riportata nella cartella clinica deve includere, oltre alla diffusione topografica e alle dimensioni delle lesioni neoplastiche alla apertura, anche la sede e le dimensioni del tumore residuo alla chiusura.

Se è impossibile ottenere una citoriduzione ottimale in prima istanza, la chirurgia può essere presa di nuovo in considerazione dopo 3-4 cicli di chemioterapia (chirurgia di intervallo) (**Livello di evidenza II**).

La resecabilità del tumore dipende principalmente dalla sua diffusione e localizzazione, dato che il coinvolgimento massivo dell'addome superiore (fegato, diaframma, linfonodi soprarenali, ecc.) e dei mesi impedisce un debulking ottimale.

Il ruolo della chirurgia citoriduttiva nello Stadio IV è controverso. Le pazienti con solo versamento pleurico citologicamente positivo, o con un singolo linfonodo sopraclaveare positivo, possono essere trattate con chirurgia citoriduttiva primaria come le pazienti in Stadio III (**Livello di evidenza VI**).

La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere utilizzata nelle altre pazienti in Stadio IV, ovvero nelle pazienti nelle quali si ritiene difficilmente ottenibile una citoriduzione ottimale primaria per la massiva diffusione del tumore all'addome superiore documentata dalle metodiche di diagnostica per imaging. In casi particolari è proponibile il ricorso ad una laparoscopia esplorativa per meglio valutare la diffusione della malattia e la sua citoriducibilità chirurgica (**Livello di evidenza V**).

La chemioterapia neoadiuvante, che ha come scopo quello di ridurre la massa neoplastica e di facilitarne l'exeresi chirurgica diminuendo altresì il rischio di complicanze intra- e post-operatorie, è ancora un approccio in larga parte sperimentale da riservare a casi selezionati. Questa strategia terapeutica, che si basa su alcuni studi retrospettivi non randomizzati europei e statunitensi, è attualmente oggetto di un trial randomizzato di fase III dell'EORTC.

6.3.1.2.2 Chemioterapia di prima linea

Nei tumori borderline dell'ovaio diffusi al peritoneo vi è indicazione ad una chemioterapia con carboplatino (AUC 5-6 ogni 3 settimane per 5-6 cicli) solo in presenza di impianti istologicamente invasivi (**Livello di evidenza VI**).

La chemioterapia del carcinoma ovarico avanzato nelle ultime due decadi ha subito una profonda evoluzione passando dagli alchilanti in monochemioterapia al platino da solo o in combinazione con alchilanti, antracicline o taxani.

Nel 1991 la meta-analisi dell'Advanced Ovarian Cancer Trialists Group dei dati di mortalità ricavati da 45 studi randomizzati sulla chemioterapia nel carcinoma ovarico avanzato ha dimostrato che in termini di sopravvivenza: a) la terapia a base di platino è superiore a quella non comprendente questo agente; b) i regimi di combinazione comprendenti cisplatino sono superiori al cisplatino in monochemioterapia somministrato alla stessa dose; c) il cisplatino ed il carboplatino sono equiattivi (**Livello di evidenza I**). Queste osservazioni sono state confermate in successive meta-analisi. Studi randomizzati hanno dimostrato l'inefficacia del raddoppiamento della dose totale o della dose-intensità del cisplatino rispetto alle dosi convenzionali (**Livello di evidenza II**).

Verso la metà degli anni '90 due trial randomizzati (GOG 111 e OV 10) hanno evidenziato la superiorità della combinazione taxolo/cisplatino vs il regime ciclofosfamide/cisplatino nel carcinoma ovarico avanzato (**Livello di evidenza II**). Successivi studi randomizzati hanno dimostrato che il regime taxolo/carboplatino aveva attività sovrapponibile rispetto a quello taxolo/cisplatino in termini di risposte e di sopravvivenza, ed era meglio tollerato soprattutto per una minore tossicità neurologica (**Livello di evidenza II**).

La pubblicazione di due ulteriori trial (GOG 132 e ICON 3) ha sollevato dubbi sull'opportunità di impiegare i taxani nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico. In questi studi la sopravvivenza del gruppo trattato con taxolo/cisplatino (GOG 132, sopravvivenza mediana: 26.3 mesi) o con taxolo/carboplatino (ICON 3, sopravvivenza mediana: 36.1 mesi) non era significativamente diversa rispetto a quella delle pazienti trattate con cisplatino in monochemioterapia (GOG 132, sopravvivenza mediana: 30 mesi) o carboplatino in monochemioterapia o con regime di combinazione comprendente ciclofosfamide + doxorubicina + cisplatino (ICON 3, sopravvivenza mediana: 35.4 mesi).

È stata recentemente condotta una meta-analisi dei dati delle singoli pazienti incluse nei quattro studi esaminati (GOG 111, OV 10, GOG 132 e ICON 3), che ha dimostrato che l'associazione del taxolo con il platino dà un vantaggio statisticamente significativo rispetto ad una chemioterapia comprendente platino ma non taxolo, vantaggio che tuttavia è inferiore a quello evidenziato inizialmente dal GOG 111 (**Livello di evidenza I**). I trial mostrano tuttavia una netta eterogeneità dei risultati, che è verosimilmente dovuta alla diversa efficacia dei bracci di controllo.

L'associazione taxolo/carboplatino è stata adottata come braccio di riferimento nei successivi studi clinici controllati, ed è pertanto considerata il regime standard nella comunità scientifica.

Le pazienti con carcinoma ovarico avanzato devono essere routinariamente trattate con la combinazione taxolo 175 mg/m² (infusione di 3 ore) + carboplatino AUC 5-6 (ripetuta ogni 3 settimane). Il carboplatino AUC 5-6 in monochemioterapia (ripetuto ogni 3 settimane) deve essere riservato a pazienti in età avanzata (> 75 anni) o con PS ECOG ≥ 2 o con ipersensibilità al taxolo o con controindicazioni all'uso della polichemioterapia.

Le pazienti vengono sottoposte ad esame obiettivo generale, visita ginecologica, ecografia addomino-pelvica e dosaggio del CA 125 prima di iniziare la chemioterapia. Il CA 125 viene dosato prima di ogni ciclo di chemioterapia, mentre l'esame obiettivo generale, la visita ginecologica e l'ecografia addomino-pelvica sono ripetute almeno dopo il 3° ciclo. Ulteriori indagini vengono eseguite su indicazione clinica.

La chemioterapia di prima istanza viene somministrata per sei cicli in assenza di progressione clinica. Nelle pazienti con residuo tumorale > 1 cm in risposta completa o in risposta parziale o con stabilità di malattia dopo tre cicli di chemioterapia può essere presa in considerazione una chirurgia di intervallo con intento citoriduttivo, seguita da ulteriori tre cicli di chemioterapia con lo stesso regime.

Dopo il sesto ciclo di chemioterapia sono seguiti esame obiettivo generale, visita ginecologica, dosaggio del CA 125 sierico, CT addomino-pelvica ed RX torace. Ulteriori indagini vengono praticate su indicazione clinica.

In pazienti con evidenza di progressione durante la chemioterapia di prima linea, viene interrotta la sommini-

strazione del regime taxolo/platino e viene impostato un trattamento di seconda linea per malattia platino-refrattaria (vedi paragrafo 6.3.2).

L'uso della chemioterapia intraperitoneale o della chemio-ipertermia intraperitoneale o della chemioterapia ad alte dosi (con supporto di cellule staminali autologhe periferiche o di trapianto di midollo) è sperimentale e deve essere riservato a pazienti incluse in studi clinici randomizzati.

6.3.1.2.3 Second-look chirurgico

Il second-look laparoscopico/laparotomico non deve essere utilizzato routinariamente (**Livello di evidenza VI**). La rivalutazione chirurgica può essere presa in considerazione in pazienti in risposta completa clinica al termine della chemioterapia di prima linea, soprattutto se a rischio particolarmente elevato di persistenza subclinica di malattia (malattia residua "bulky" dopo prima chirurgia, mancata effettuazione di alcuni tempi chirurgici in prima istanza). In presenza di residuo neoplastico macroscopico al second-look, la citoriduzione chirurgica secondaria può dare un vantaggio in termini di sopravvivenza soltanto se riesce ad asportare tutto il tumore visibile (**Livello di evidenza V**).

6.3.1.2.4 Terapia di consolidamento /mantenimento

PAZIENTI IN RISPOSTA COMPLETA CLINICA (NON SOTTOPOSTE A SECOND-LOOK) E PAZIENTI IN RISPOSTA COMPLETA PATOLOGICA DOPO CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA

La chemioterapia a base taxolo/platino è in grado di ottenere una risposta completa clinica nel 50% ed una risposta completa patologica nel 25% delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato. Tuttavia circa il 75% delle pazienti in risposta completa clinica ed il 50% di quelle in risposta completa patologica recidivano dopo un tempo mediano di 18-24 mesi. Le donne con malattia recidivante hanno prognosi sfavorevole, con sopravvivenza mediana dalla diagnosi di recidiva inferiore a 2 anni e con sopravvivenza globale oltre 5 anni inferiore al 10%. Pertanto la messa a punto di efficaci terapie di consolidamento e di mantenimento della risposta indotta dalla chemioterapia a base di taxolo/platino è una priorità della ricerca clinica nel carcinoma ovarico.

Attualmente non vi è nessuna chiara dimostrazione che un trattamento di consolidamento/mantenimento (radioterapia esterna, radioisotopo-terapia intraperitoneale, radio-immunoterapia, chemioterapia intraperitoneale, chemioterapia sistemica, chemioterapia ad alte dosi, agenti biologici) migliori la sopravvivenza delle pazienti in risposta completa clinica o patologica dopo chemioterapia di prima linea. Uno studio clinico randomizzato statunitense ha dimostrato che una terapia di mantenimento con taxolo 175 mg/m² ogni 3 settimane per 12 cicli migliorava significativamente la sopravvivenza libera da progressione delle pazienti in risposta completa clinica dopo terapia di prima linea a base di platino/taxolo (**Livello di evidenza II**). In assenza dei risultati di studi clinici confermativi (che analizzino i dati anche in termini di sopravvivenza globale e di qualità di vita), il mantenimento con taxolo dovrebbe rappresentare un'opzione terapeutica da discutere con la singola paziente. È attualmente in corso uno studio multicentrico nazionale su questo argomento (After-six 1).

6.3.1.2.5 Terapia della malattia residua dopo chemioterapia di prima linea

Le pazienti responsive alla chemioterapia di prima linea con malattia residua microscopica (positività della citologia peritoneale e/o di biopsie peritoneali random) o macroscopica devono essere trattate con ulteriore chemioterapia. Le pazienti con malattia residua macroscopica che viene completamente resecata durante il second-look (risposta completa "converted") sono assimilabili a quelle con malattia residua microscopica.

Non esistono dati che evidenzino la superiorità di un agente rispetto ad un altro, e pertanto il farmaco deve essere scelto soprattutto sulla base del profilo di tossicità.

L'uso del taxolo settimanale alla dose di 60-80 mg/m² per 21-24 settimane in pazienti con malattia residua microscopica, ovvero fino a tossicità o progressione in quelle con malattia residua macroscopica, può rappresentare una valida opzione terapeutica.

6.3.2 Trattamento delle recidive

Non vi sono dati certi dalla Letteratura circa il trattamento ottimale delle pazienti asintomatiche con elevazione del CA 125 sierico e nessuna evidenza clinica, radiologica o ecografica di ripresa di malattia. È in corso uno studio clinico di fase III dell'EORTC che sta confrontando la somministrazione precoce della chemioterapia vs la sola osservazione, al fine di verificare se l'anticipazione nella diagnosi di recidiva consentita dal dosaggio del

CA 125 può tradursi in un miglioramento della prognosi delle pazienti. Attualmente il trattamento della recidiva in base al solo aumento del CA 125 non è un comportamento standard, ma dovrebbe rappresentare un'opzione terapeutica da discutere con la singola paziente.

In pazienti sintomatiche con malattia misurabile o valutabile, la terapia di seconda linea è strettamente dipendente dall'intervallo libero da platino.

Le pazienti in progressione durante il trattamento di prima linea (malattia refrattaria) o dopo un intervallo libero da platino < 6 mesi (malattia resistente) sono trattate con farmaci di seconda linea, quali la doxorubicina liposomiale, il topotecan, la gemcitabina, l'ifosfamide, l'etoposide, la vinorelbina, ecc. Non esistono dati che evidenzino la superiorità di un agente di seconda linea rispetto ad un altro, e pertanto il farmaco deve essere scelto soprattutto sulla base del profilo di tossicità (**Livello di evidenza II**). È auspicabile che le pazienti con malattia refrattaria/resistente siano inserite in studi clinici controllati.

Le pazienti in progressione dopo un intervallo libero da platino ≥ 6 mesi (malattia platino-sensibile) sono trattate con lo stesso regime taxolo/platino utilizzato in prima linea (**Livello di evidenza II**). Alcuni ritengono tuttavia che per definire una recidiva come platino-sensibile sia necessario un intervallo libero da platino ≥ 12 mesi; questi Autori consigliano pertanto di trattare con un farmaco diverso dal platino le pazienti con intervallo libero compreso tra 6 e 12 mesi.

Nelle pazienti con progressione tardiva e con buon PS può trovare indicazione un tentativo di citoriduzione secondaria al momento della diagnosi di recidiva ovvero dopo chemioterapia di seconda linea, se alle indagini di diagnostica per imaging (ecografia, CT, ecc.) la recidiva appare localizzata (pelvi, linfonodi, milza) e non è presente ascite.

La citoriduzione chirurgica secondaria offre un vantaggio in termini di sopravvivenza se asporta tutto il tumore macroscopicamente visibile (**Livello di evidenza V**)

Le ricerche nel settore della biologia molecolare e della genomica saranno molto importanti per l'identificazione di nuovi bersagli molecolari per terapie mirate individuali.

6.3.3 Trattamento palliativo

Il trattamento palliativo può qualche volta rappresentare l'unica opzione possibile in pazienti con carcinoma ovarico recidivante, soprattutto in quelle con occlusione intestinale. Il trattamento di questa complicanza in pazienti pesantemente pretrattate è un problema clinico molto complesso. La chirurgia può essere presa in considerazione a scopo palliativo in casi accuratamente selezionati, soprattutto quando il quadro occlusivo persiste dopo 7-10 giorni di terapia conservativa e l'aspettativa di vita è superiore ai due mesi. Non vi è accordo in letteratura sui criteri clinici in grado di identificare le pazienti che possano beneficiare dell'approccio chirurgico. Fattori prognostici sfavorevoli per la chirurgia includono la presenza di una carcinomatosi peritoneale diffusa con disturbi della motilità intestinale, sedi multiple di ostruzione parziale (documentate con indagini radiologiche), masse addominali palpabili, metastasi epatiche, diffusione extra-addominale di malattia, ascite, o età > 65 anni con cachessia. Krebs e Goplerud hanno proposto uno score prognostico basato su sei parametri (età, stato nutrizionale, stato tumorale, ascite, pregressa chemioterapia, pregressa radioterapia) che può aiutare il clinico nella selezione delle pazienti idonee per la chirurgia (**Livello di evidenza V**).

Qualora non sia eligibile per un approccio chirurgico palliativo, la paziente dovrebbe essere sottoposta ad un trattamento conservativo con drenaggio nasogastrico, nutrizione parenterale e trattamento farmacologico con diversi agenti, quali la morfina, il butil-bromuro di ioscina, l'aloiperidolo e l'octreotide, da scegliere in base al quadro clinico. La gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) può essere utile per la palliazione dell'occlusione di tenue in pazienti terminali.

6.4 FOLLOW-UP

Le pazienti con assenza di malattia clinica dopo il completamento della terapia di prima linea (con o senza consolidamento/mantenimento) vengono sottoposte ad un follow-up periodico, che prevede controlli clinici (esame obiettivo generale, visita ginecologica), sierologici (CA 125, CA 19-9 e/o CEA nell'istotipo mucinoso) ed ultrasonografici (ecografia addomino-pelvica, eventuale ecografia trans-vaginale nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa) ogni 3 mesi nei primi due anni, ogni 4 mesi nel terzo anno, ogni 6 mesi nel quarto-quinto anno, ed ogni anno successivamente.

L'Rx torace viene eseguito ogni 6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.

La CT addomino-pelvica può essere eseguita ad intervalli periodici, ad esempio annuali, in pazienti asintomatiche, ovvero può essere utilizzata in pazienti con sospetto clinico, sierologico od ecografico di ripresa di malattia. Ulteriori indagini (PET, colonscopia, ecc.) vengono eseguite su indicazione clinica. La PET potrebbe essere particolarmente utile in pazienti con elevazione asintomatica del CA 125 e con negatività delle metodiche radiologiche ed ecografiche tradizionali.

6.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al: *Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomised trials*. *Advanced Ovarian Cancer Trialist's Group*. *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-87.
2. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Cutillo G, Greggi S, Mancuso S: *The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma*. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 532-8.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
4. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M, et al, International Collaborative Ovarian Neoplasm Collaborators: *Ovarian Cancer Meta-Analysis Project: Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1682-7.
5. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C: *Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy*. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S47-S51.
6. Conte PF, Cianci C, Gadducci A: *Up-date in the management of advanced ovarian carcinoma*. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 32: 49-58.
7. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, et al: *Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study*. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 150-5.
8. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al: *Carcinoma of the ovary*. *J Epidemiol Biostat* 2001; 6: 107-38.
9. Kurman RJ (ed): *Blaustein's pathology of the female genital tract*, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
10. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al: *Validation of referral guidelines for women with pelvic masses*. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 35-41.
11. Mano MS, Awada A, Minisini A, et al: *Remaining controversies in the upfront management of advanced ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 707-20.
12. Marsden DE, Friedlander M, Hacker NF: *Current management of epithelial ovarian carcinoma: a review*. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 11-9.
13. Menon U, Jacobs I: *Screening for ovarian cancer*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 469-82.
14. Ministero della Salute: *Programma nazionale per le linee guida. Documento d'indirizzo. Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico*. Milano, Arti Grafiche Passoni, 2004.
15. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: *Ovarian Cancer. Screening, treatment and follow-up*. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
16. Ozols RF: *Current controversies in ovarian cancer: maintenance chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy as standard care*. In: Perry MC (eds): *American Society of Clinical Oncology, 2004 Educational Book. 40th Annual Meeting, June 5-8 2004*. New Orleans, Spring, 2004; 268-275.
17. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al, 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; 361: 2099-106.
18. Tay EH, Grant PT, Gebbski V, Hacker NF: *Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1008-13.
19. 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*. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-34.
20. Vergote I, Trimbos BJ: *Treatment of patients with early epithelial ovarian cancer*. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 452-5.

PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO

1. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: *Ovarian Cancer. Screening, treatment and follow-up* 1995.
2. Società Italiana di Ginecologia Oncologica: *Manuale di Ginecologia Oncologica*. 1998.
3. Annual report 24. FIGO, 2001.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: *Ovarian, endometrial, and colorectal cancers*. 2004.
5. Ministero della Salute: *Programma nazionale per le linee guida. Documento d'indirizzo. Diagnosi e terapia del carcinoma ovarico*. Milano, Arti Grafiche Passoni, 2004.

6.6 APPENDICE

6.6.1 Classificazione isto-patologica

I tumori epiteliali dell'ovaio devono essere classificati secondo la nomenclatura istologica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) 1973.

Tumore sieroso:

- Cistoadenoma benigno
- Tumore a malignità borderline
- Cistoadenocarcinoma

Tumore mucinoso:

- Cistoadenoma benigno
- Tumore a malignità borderline
- Cistoadenocarcinoma

Tumore endometriode:

- Cistoadenoma benigno
- Tumore a malignità borderline
- Cistoadenocarcinoma

Tumore a cellule chiare:

- Tumore benigno
- Tumore a malignità borderline
- Cistoadenocarcinoma

Tumore di tipo Brenner:

- Tumore benigno
- Tumore a malignità borderline
- Tumore maligno
- Tumore a cellule transizionali

Carcinoma indifferenziato:

- Tumore maligno di natura epiteliale che è troppo scarsamente differenziato per essere attribuito a qualunque altro gruppo

Tumore epiteliale misto:

- Tumore composto da due o più dei cinque principali istotipi (che devono essere specificati)

6.6.2 Classificazione in stadi

Il carcinoma dell'ovaio deve essere stadiato chirurgicamente secondo la nomenclatura della FIGO (Rio de Janeiro 1988).

Carcinoma dell'ovaio: nomenclatura FIGO

Stadio I Tumore limitato alle ovaie.

Ia Tumore limitato ad un ovaio; assenza di vegetazioni sulla superficie esterna; capsula integra; assenza di ascite contenente cellule neoplastiche; citologia peritoneale negativa.

Ib Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di vegetazioni sulla superficie esterna; capsula integra; assenza di ascite contenente cellule neoplastiche; citologia peritoneale negativa.

Ic Tumore allo Stadio Ia o Ib, ma con vegetazioni sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con ascite contenente cellule neoplastiche o con citologia peritoneale positiva.

Stadio II Il tumore, che interessa una o entrambe le ovaie, è esteso all'utero, alle salpingi o ad altre strutture pelviche.

IIa Diffusione e/o metastasi all'utero e/o alle salpingi.

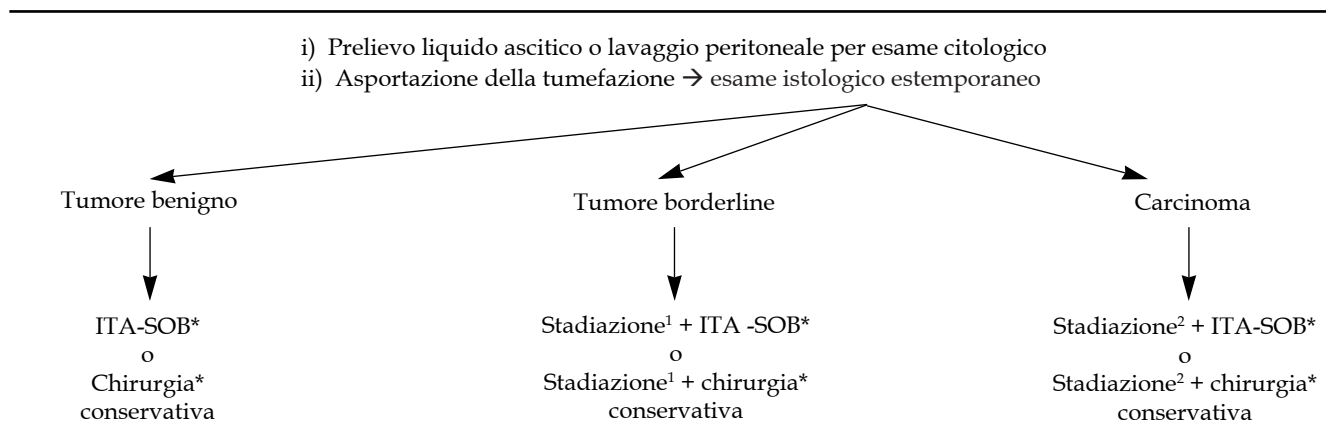
IIb Diffusione ad altri tessuti pelvici.

IIc Tumore in Stadio IIa o IIb, ma con vegetazioni sulla superficie di una o entrambe le ovaie o con capsula rotta o con ascite contenente cellule neoplastiche o con citologia peritoneale positiva.

- Stadio III** Il tumore interessa una o entrambe le ovaie, con impianti peritoneali confermati istologicamente al di fuori della pelvi e/o con linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi. Il tumore è limitato alla pelvi, ma è presente una diffusione neoplastica confermata istologicamente all'intestino tenue o all'omento. La presenza di metastasi superficiali epatiche fa classificare il tumore allo Stadio III.
- IIIa Il tumore è macroscopicamente limitato alla pelvi ed i linfonodi sono negativi, ma sono presenti impianti microscopici confermati istologicamente sulla superficie peritoneale addominale o all'intestino tenue o al mesentere.
- IIIb Il tumore interessa una o entrambe le ovaie ed i linfonodi sono negativi, ma sono presenti impianti macroscopici confermati istologicamente sulla superficie peritoneale addominale di diametro inferiore ai 2 cm.
- IIIc Sono presenti impianti peritoneali di diametro superiore ai 2 cm al di fuori della pelvi e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi.
- Stadio IV** Il tumore interessa una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza. Se è presente versamento pleurico, questo deve essere citologicamente positivo per classificare il tumore allo Stadio IV. La presenza di metastasi parenchimali epatiche fa classificare il tumore allo Stadio IV.

6.6.3 Algoritmi terapeutici

Trattamento chirurgico di una tumefazione ovarica sospetta apparentemente confinata alla(e) gonade (i)



* a seconda dell'età e del desiderio di prole.

Stadiazione¹: omentectomia, biopsie peritoneali, appendicectomia (istotipo mucinoso).

Stadiazione²: omentectomia, biopsie peritoneali, appendicectomia, exeresi dei linfonodi pelvici/aortici omolaterali.

ITA-SOB = isterectomia totale e salpingo-ooforectomia bilaterale.

Terapia adiuvante nel carcinoma ovarico in stadio iniziale (FIGO Ia-IIa)

Stadio	Trattamento adiuvante
Ia-Ib-G ₁ , non cellule chiare Stadiazione completa	Nessun ulteriore trattamento
Ia-Ib-G ₂ , non cellule chiare Stadiazione completa	Nessun ulteriore trattamento o chemioterapia adiuvante
Ia-Ib-G _{1,2} , non cellule chiare Stadiazione incompleta	Ristadiazione chirurgica o chemioterapia adiuvante
Ia-Ib G ₃ Ic-IIa, qualunque G cellule chiare, qualunque sottostadio	Chemioterapia adiuvante

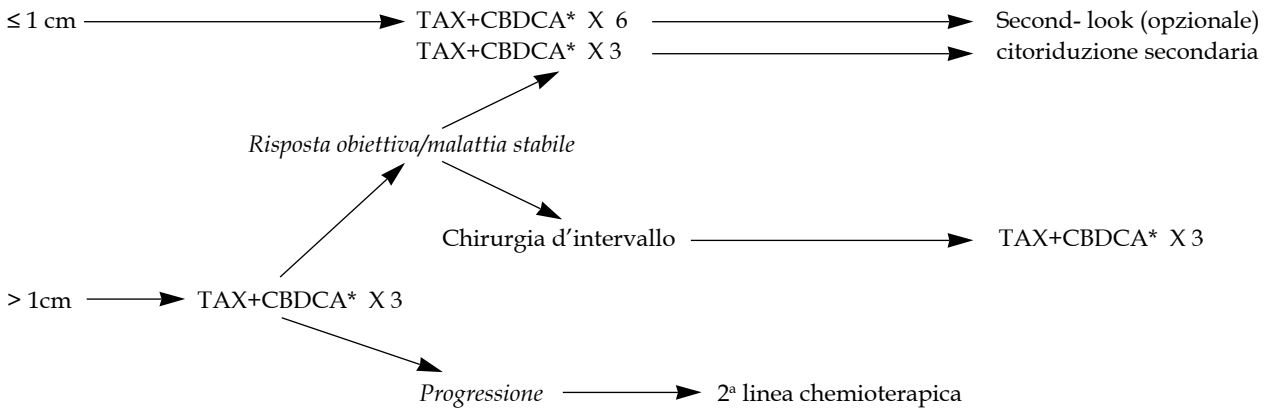
Chemioterapia: CBDCA AUC 5-6 ogni 3 settimane X 4-6 cicli oppure TAX 175 mg/m² + CBDCA AUC 5-6 ogni 3 settimane X 4-6 cicli

G = grado; CBDCA = carboplatino; AUC = area sotto la curva; TAX = taxolo.

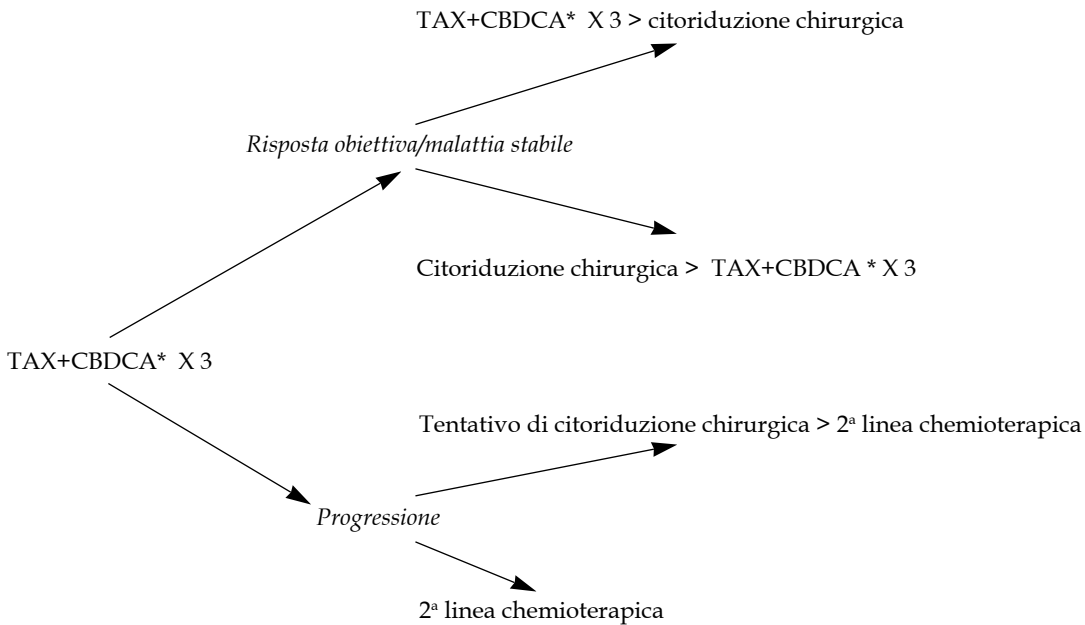
Strategia terapeutica di prima linea nel carcinoma ovarico avanzato

Stadio FIGO IIB-IV

A) Citoriduzione chirurgica primaria (terapia standard)
Malattia residua



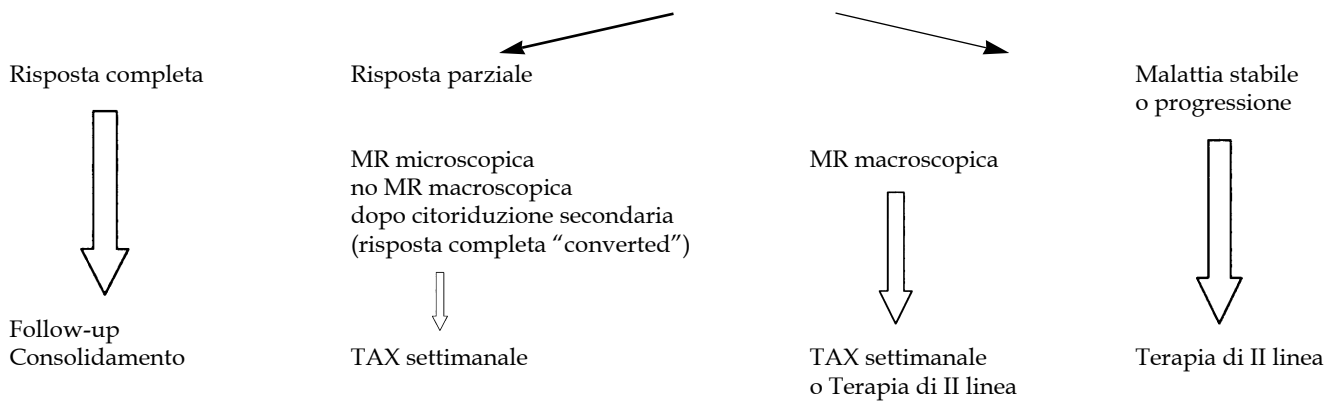
B) Chemioterapia neoadiuvante (casi selezionati)



*TAX 175 mg/m² + CBDCA AUC 5-6 ogni 3 settimane; TAX = taxolo; CBDCA = carboplatino; AUC = area sotto la curva.

Strategia terapeutica nel carcinoma ovarico avanzato dopo il trattamento di prima linea

Rivalutazione clinica, sierologica e radiologica (± rivalutazione chirurgica)



MR = malattia residua; TAX = taxolo.

6.6.4. Algoritmo diagnostico

	Raccomandazioni	Grado delle raccomandazioni
Tumefazione ovarica sospetta	Visita	A
	Eco addome + endovaginale	A
	CA 125	A
	AFO, HCG età adolescenziale	A
	TC/RMN	B
	Gastroscopia	C
	Colonscopia	C
	Clisma opaco	C

TC = tomografia computerizzata; RMN = risonanza magnetica nucleare.

6.6.5. Livelli di evidenza nell'algoritmo terapeutico

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Ia-Ib G ₁ Non cellule chiare Stadiazione completa	Nessuna terapia adiuvante	IV	A
Ia-Ib G ₂ Non cellule chiare Stadiazione completa	Nessuna terapia adiuvante o	IV	B
	CT adiuvante x 4-6 cicli	IV	B
Ia-Ib G _{1,2} Non cellule chiare Stadiazione incompleta	Ristadiazione chirurgica o	IV	B
	CT adiuvante x 4-6 cicli	IV	B
Ia-Ib G ₃ Ic-IIa qualunque G Cellule chiare Qualunque sottostadio	CT adiuvante x 4-6 cicli	II	A
IIb-IV	CT x 6 cicli	I	A

CT = chemioterapia.

6.6.6. Algoritmo follow-up

Raccomandazioni	Grado delle raccomandazioni
Visita, CA 125, Ecografia <ul style="list-style-type: none"> • ogni 3 mesi x 1-2 anni • ogni 4 mesi x 3 anni • ogni 6 mesi x 4-5 anni • ogni 12 mesi x 1-2 anni 	A
Rx torace <ul style="list-style-type: none"> • ogni 6 mesi x 1-2 anni • ogni 12 mesi successivamente 	B
TC <ul style="list-style-type: none"> • annuale 	C
PET <ul style="list-style-type: none"> • in caso di elevazione asintomatica del CA 125 	C

TC = tomografia computerizzata; RMN = risonanza magnetica nucleare.

6.6.7 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).