

RUOLO ATTUALE DELLA CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DEGLI STADI AVANZATI DEL CARCINOMA EPITELIALE OVARICO.

Pierandrea De Iaco, Lucia Zazzeroni, Luca Orazi, Manuela Quinzii, Matilde Santià, Domenico De Aloysio

Clinica Ginecologica ed Ostetrica e Fisiopatologia della Terza Età, Università degli Studi di Bologna

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Pierandrea De Iaco
Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche Università di Torino
Via Massarenti 13, 40138 Bologna (BO) Italia
tel: +39 051 6364426; fax: +39 051 6364380; e-mail: pierandrea.deiaco@aosp.bo.it

ABSTRACT

The amelioration of survival of patients affected by ovarian malignant tumors in the last three decades is due to surgical, anesthesiologic and chemotherapeutic advances, but best results are obtained by better integration of surgery and chemotherapy. Various strategies are here presented as well as pros and cons of any single integration.

Key words: *ovarian cancer; advanced stage; neoadjuvant chemotherapy; interval surgery.*

RIASSUNTO

Il miglioramento della sopravvivenza delle pazienti affette da tumori maligni dell'ovaio nelle ultime tre decadi è da attribuirsi sia a sviluppi tecnologici chirurgici e anestesiolgici, che a un affinamento della chemioterapia, ma è soltanto dal miglioramento della strategia combinata di queste due terapie che si ottengono i migliori risultati in termini di sopravvivenza. Attualmente esistono numerose modalità di integrazione tra chirurgia e chemioterapia, in questo articolo vengono valutati vantaggi e svantaggi di ogni singola strategia.

Parole chiave: *cancro ovarico; stadio avanzato; chemioterapia neoadiuvante; chirurgia di intervallo.*

INTRODUZIONE

La storia del trattamento chirurgico dei tumori ovarici inizia nel XVIII secolo, in quanto fino quel momento si credeva che le cisti ovariche fossero malattie incurabili. Ma l'approccio chirurgico al tumore maligno dell'ovaio ha visto la luce nel XX secolo con una serie di passi fondamentali per l'approccio moderno: nel 1934 Meigs propose il primo intervento per tumore ovarico maligno (1); nel 1940 Pemberton propose l'uso dell'omentectomia in quanto questo era stato identificato come organo principale di diffusione della malattia (2); ma il concetto di "massimo sforzo chirurgico" risale agli anni Sessanta, quando Munnel introdusse il concetto di un intervento "definitivo" durante il quale la maggior parte del tumore veniva rimosso rispetto ad altri interventi nei quali la lesione veniva rimossa soltanto parzialmente o soltanto biopsiata (3). In particolare gli studi pubblicati da Griffiths nel 1978 rappresentano il cardine della terapia moderna: questo chirurgo dimostrò l'importanza del residuo tumorale al termine della chirurgia, osservando un rapporto inverso tra volume tumorale residuo e sopravvivenza (4).

Il miglioramento della sopravvivenza delle pazienti affette da tumori maligni dell'ovaio nelle ultime tre decadi è da attribuirsi sia a sviluppi tecnologici chirurgici e anestesiolgici, sia a un affinamento della chemioterapia, ma è soltanto dal miglioramento della strategia combinata di queste due terapie che si ottengono i migliori risultati in termini di sopravvivenza.

La chirurgia mantiene il ruolo di momento fondamentale nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato, ma esistono numerose varianti dell'uso della chirurgia che devono essere adeguatamente conosciute (Tabella I).

CHIRURGIA CITORIDUTTIVA DI PRIMA ISTANZA

Il concetto ideale di chirurgia potenzialmente curativa in oncologia prevede l'asportazione completa della malattia con ampi margini di tessuto normale. Nel tumore ovarico avanzato questo principio non può essere spesso perseguito, in quanto esistono spesso, al momento dell'intervento, metastasi diffuse a livello endoaddominale o peritoneale, per cui il fine è di ridurre il volume tumorale per quanto possibile. Questo principio prevede che la chirurgia da sola non sia in grado di ottenere la cura della malattia, ma che abbia la finalità di aumentare l'efficacia della chemioterapia: è la chirurgia citoriduttiva.

Una delle basi di questa strategia è il principio che esista un tasso spontaneo di mutazioni all'interno di un gruppo di cellule tumorali geneticamente instabili, e che questo processo aumenti con l'aumentare del volume tumorale. La chirurgia citoriduttiva si propone quindi, asportando eventuali cloni chemioresistenti e limitando la possibilità di insorgenza di una chemioresistenza (5), di ridurre il numero di cellule tumorali ad un livello tale che la chemioterapia abbia la massima possibilità di cura. Inoltre la chirurgia citoriduttiva permette di eliminare

Tabella I. Modalità di intervento chirurgico nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato.

Strategia chirurgica	Tipo di chirurgia	Finalità	Commento
Chirurgia di prima istanza	Chirurgia massimale citoriduttiva	Residuo postchirurgico zero	Alta morbilità, efficacia non provata con trias prospettici
	Chirurgia suboptimale citoriduttiva	Riduzione massa tumorale	Inadeguatezza di risultato, rapida riscelta della neoplasia
	Laparoscopia/laparotomia diagnostica	Diagnosi di operabilità	Bassa morbilità, rapida ripresa postoperatoria, diagnosi di operabilità non sempre affidabile
Chirurgia di seconda istanza	Chirurgia di intervallo (dopo chirurgia suboptimale e chemioterapia)	Residuo postchirurgico zero	Bassa morbilità, risultati di sopravvivenza scarsi
	Chirurgia citoriduttiva secondaria (dopo chemioterapia neadiuvante)	Residuo postchirurgico zero	Bassa morbilità, risultati di sopravvivenza simili alla chirurgia di intervallo
Second look	Laparoscopia/laparotomia	Definire lo stato di malattia	Nessuna modifica della sopravvivenza
Chirurgia della malattia recidivante	Chirurgia massimale	Asportare singole recidive	Chirurgia da modulare nei singoli casi.

i noduli tumorali di maggiori dimensioni, generalmente ipoperfusi e quindi meno aggredibili dal chemioterapico. Un ulteriore motivo è dato dal fatto che l'indice di proliferazione cellulare diminuisce con l'aumento di volume della massa tumorale, per cui nelle lesioni di maggiori dimensioni il chemioterapico ritrova spesso cellule in fase G0, con scarso effetto antitumorale. La rimozione della maggior parte delle masse tumorali costituisce una modificazione del microambiente tumorale, per cui ciò costituisce uno stimolo per la proliferazione delle cellule neoplastiche e quindi una loro maggiore sensibilità ai farmaci citotossici (6). Infine la chirurgia citotossica può eliminare quella serie di fattori inibenti la risposta immunologica prodotti dal tumore, permettendo il reinstaurarsi di una funzione di controllo da parte del sistema immunitario, che viene sovrastato e bloccato dalla presenza di grandi quantitativi di cellule neoplastiche (7).

La maggior parte dei ginecologi oncologi concorda con il 'credo' che la chirurgia citoriduttiva massimale, quella cioè che permetta di ottenere un minimo residuo post-chirurgico, abbia una reale importanza nella strategia terapeutica del carcinoma ovarico avanzato. In realtà non esistono studi prospettici randomizzati, in quanto gli unici studi del genere proposti negli Stati Uniti sono stati chiusi per inadeguato arruolamento delle pazienti (8). Recentemente Bristol ha esaminato la problematica in una metanalisi 53 studi comprendenti 6885 pazienti giungendo alla conclusione che ogni aumento del 10% degli interventi citoriduttivi massimali corrispondeva ad un aumento del 5,5% di sopravvivenza; nei gruppi studiati nei quali esisteva un'elevata proporzione di chirurgia citoriduttiva massimale (>75%) si otteneva una sopravvivenza migliore (33,9 mesi) rispetto alle casistiche nelle quali la chirurgia ottimale era ottenuta soltanto in meno del 25% dei casi (9).

La definizione di chirurgia citoriduttiva ottimale, inteso come chi-

urgia che determina un residuo tumorale con un certo diametro della più grande lesione residua, è cambiato nel tempo. Dai primi studi in cui si proponeva che il residuo tumorale dovesse avere come diametro massimo 3 cm (10), si è giunti alla definizione attuale del GOG di dover necessariamente ottenere un residuo con diametro tumorale massimo di 1 cm (11). In realtà questo valore sarà cambiato nel tempo, venendosi a dimostrare l'importanza del residuo tumorale come elemento cardine nella sopravvivenza di questi pazienti. La definizione di diametro del nodulo tumorale di maggiori dimensioni nasconde un bias, in quanto non viene definito chiaramente il volume tumorale residuo, infatti dopo un intervento chirurgico definito dal chirurgo come ottimale possono residuare soltanto

pochi noduli inestirpabili di 1 cm di diametro, come possono residuare migliaia di noduli millimetrici, come nel caso di una carcinosi interessante tutto il piccolo intestino. A questo proposito alcuni autori hanno valutato in maniera differente il residuo tumorale e Vergote ha dimostrato una differenza significativa di sopravvivenza a seconda che il residuo tumorale avesse complessivamente un peso di meno di 1 gr, da 1 a 10 grammi o oltre 10 grammi (12). Ancora più interessante è il lavoro di Stockle che ha rilevato come il numero di noduli residui piuttosto che il loro diametro sia l'elemento fondamentale per la sopravvivenza dei pazienti (13). **Da tutto ciò emerge quindi che il ruolo della chirurgia citoriduttiva massimale sia ancora oggetto di ampia discussione, soprattutto quando il risultato di interventi demolitivi, costosi e che necessitano di équipes multispecialistiche determini un residuo tumorale superiore allo zero.**

CHIRURGIA CITORIDUTTIVA DI INTERVALLO

Col termine di chirurgia citoriduttiva di intervallo si intendono in realtà due strategie diverse: un intervento chirurgico citoriduttivo eseguito dopo un primo intervento inadeguato e seguito da successiva chemioterapia (chirurgia citoriduttiva secondaria) oppure un primo intervento citoriduttivo eseguito dopo chemioterapia neoadiuvante. Nel primo caso i risultati della letteratura sono alquanto discordanti: uno studio dell'EORTC ha dimostrato su 278 pazienti inadeguatamente operati e sottoposti a chemioterapia e con risultati di stabilità della malattia o di risposta a tre cicli di chemioterapia con cisplatino e ciclofosfamide, un miglioramento della sopravvivenza, con una riduzione del rischio di morte del 33% nel gruppo sottoposto a chirurgia d'intervallo (14). Viceversa uno studio successivo del GOG non ha confermato l'efficacia della chirurgia secondaria citoriduttiva. In

questo studio 550 pazienti con tumore ovarico allo stadio III e IV sottoposte a chirurgia inadeguata, ricevevano tre cicli di cisplatino e paclitaxolo e venivano successivamente randomizzati tra chirurgia d'intervallo e ulteriori tre cicli di chemioterapia. I risultati non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i due gruppi di studio sia per quanto riguarda la sopravvivenza globale sia la sopravvivenza libera da malattia (15). Sicuramente esistono differenze tra i due studi, in quanto nel primo non venivano chiaramente definiti i criteri di inclusione delle pazienti, con conseguente frequente ricorso ad interventi di laparotomia esplorativa, mentre nel secondo gli interventi dovevano essere eseguiti da ginecologi oncologi certificati, per cui la popolazione studiata conteneva una maggior proporzione di pazienti citoridotte in maniera insoddisfacente ma comunque significativa rispetto ad un intervento esplorativo: le pazienti del trial americano rappresentavano quindi teoricamente un gruppo di pazienti con malattia più avanzata e non resecabile rispetto al gruppo di studio europeo.

I dati EORTC dimostrano altresì che il miglioramento di sopravvivenza è ottenibile soltanto nelle pazienti nelle quali la chirurgia d'intervallo permette di ottenere una rimozione pressoché completa della malattia (residuo massimale inferiore a 1 cm di diametro), in quanto ogni altro residuo determina una sopravvivenza identica a quella ottenuta dopo prosecuzione della chemioterapia e astensione dalla chirurgia. In conclusione questa strategia rappresenta un'alternativa piuttosto deludente in quanto a risultati a distanza, sebbene spesso sia ancora oggi spesso lo standard a cui molte pazienti con tumore avanzato vengono sottoposte.

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E CHIRURGIA CITORIDUTTIVA DOPO RIDUZIONE DELLA MASSA TUMORALE

Una strategia alternativa è quella dell'uso della chemioterapia neoadiuvante e il ricorso alla chirurgia citoriduttiva dopo riduzione della massa tumorale. Il razionale di questa strategia poggia sul fatto definito da Hoskins nel 1994 (16) sui dati degli studi GOG 52 e 97 che, in caso di residuo tumorale con noduli superiori ai 2 cm di diametro, non esiste alcun beneficio a sottoporre queste pazienti ad un intervento chirurgico di prima istanza. In realtà il ricorso alla chemioterapia neoadiuvante era inizialmente stato proposto soltanto a pazienti in condizioni generali scadenti, non eleggibili per un intervento demolitore. In seguito questa strategia è stata proposta a tutte le pazienti che possedevano una malattia non riducibile a zero o a residuo minimo con un intervento chirurgico. Gli studi attualmente a disposizione sono scarsi; quello che più ha le possibilità di dare una risposta definitiva sull'argomento è quello proposto dall'EORTC attualmente in corso e i cui dati definitivi non sono ancora disponibili. Sicuramente questa strategia determina una possibilità di ottenere in elevata percentuale di casi una completa resecabilità della malattia, a fronte di bassa morbilità e di un ricorso ridotto ad una chirurgia multiorgano. Fanfani ha dimostrato che in un gruppo selezionato di 184 pazienti con tumore non resecabile allo stadio IIIC, la chemioterapia ha permesso una completa resecabilità della malattia nel 84% dei casi, con una sopravvivenza superiore a quella ottenibile con sola chemioterapia, ma simile ai gruppi della letteratura sottoposti a chirurgia primaria subottimale e successiva chemioterapia (17). Questa chirurgia di intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante non deve altresì essere considerata una chirurgia riduttiva nelle mani di persone non in grado di eseguire una corretta procedura chirurgica; il tumore infatti, come dimostrato da una nostra casistica di 40 casi consecutivi allo

stadio IIIC non ottimamente citoriducibili, presenta una scomparsa macroscopica nel 21% dei casi; in realtà a livello microscopico sono ritrovabili foci tumorali nel 58% dei casi, presenti soprattutto a livello ovarico, omentale e linfonodale con conseguente necessità di eseguire una chirurgia di stadiazione completa (isterectomia, annessiectomia, omentectomia, biopsie peritoneali, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica) in tutte le pazienti, anche quelle con assenza di malattia all'apertura dell'addome.

Un elemento importante di questa strategia è costituito dalla selezione delle pazienti, dalla capacità cioè di identificare quelle pazienti che presumibilmente possiedono una malattia che non sia chirurgicamente riconducibile ad un residuo tumorale uguale a zero. Le indicazioni di sicura non resecabilità tumorale sono: presenza di multiple lesioni polmonari, di numerose metastasi intraparenchimali epatiche e di voluminose linfoadenopatie soprarenali. In realtà solo raramente il chirurgo deve decidere un eventuale intervento davanti a simili quadri; sono quindi stati proposti vari indicatori di malattia al fine di evitare interventi esplorativi, utilizzando ad esempio il CA125 (18) o le immagini TAC (19). Per quanto i modelli siano sofisticati e sviluppati in centri di altissima qualità e quindi non riproducibili, i risultati sono altresì insoddisfacenti, in quanto non permettono una adeguata valutazione della diffusione della malattia e quindi non riescono a garantire che l'intervento chirurgico citoriduttivo non venga negato a pazienti per le quali invece sarebbe stato possibile ottenere un risultato ottimale in prima istanza.

In questi casi viene oggi a giocare un ruolo la laparoscopia diagnostica, che può essere quindi utilizzata per valutare la diffusione della malattia, per eseguire biopsie delle masse neoplastiche al fine di valutare istotipo, aggressività della malattia ed eventualmente chemiosensibilità. Angioli (20) ha dimostrato che la laparoscopia permette di valutare adeguatamente la diffusione della malattia in tutte le pazienti con tumore ovarico avanzato. Anche una nostra esperienza su 43 pazienti ha permesso di verificare la fattibilità della procedura in tutte le pazienti e la ridotta morbilità. La valutazione della diffusione della malattia è stata eseguita in maniera soddisfacente, visualizzando la carcinosi peritoneale nel 100% dei casi, senza poter altresì valutare gli ipocondri (ilo epatico e cupole diaframmatiche) nel 24% dei casi e la retrazione del meso ileale nel 78% e la presenza di estese aderenze neoplastiche. La laparoscopia permette d'altra parte di ottenere un rapido recupero della paziente con la possibilità di iniziare in tempi brevissimi la chemioterapia, che nei casi di non citoriducibilità ottimale, costituisce quindi il primo momento essenziale nella strategia terapeutica.

SECOND LOOK

La chirurgia di second look è quella procedura che viene eseguita come rivalutazione chirurgica delle pazienti asintomatiche e senza evidenza clinica di persistenza di malattia dopo una chirurgia citoriduttiva di prima istanza e successiva chemioterapia. La procedura era routinaria negli anni passati, in quanto la valutazione dello stato della malattia con CA125 e con analisi radiologiche non veniva considerata adeguata e quindi la procedura chirurgica permetteva l'esatta verifica dello stato della malattia e permetteva una rivalutazione del piano chemioterapico. Purtroppo in circa il 50% delle pazienti con apparente assenza di malattia viene ritrovata la presenza di tumore alla rivalutazione chirurgica (21). Anche se il ritrovamento di malattia e la sua completa asportazione determinano un prolungamento della sopravvivenza, i risultati di questa procedura onerosa e aggressiva non sono soddisfacenti, per cui il second look attualmente è da riservarsi soltanto ad un uso in protocolli sperimentali.

MALATTIA RECIDIVANTE E CHIRURGIA SECONDARIA

Il tumore ovarico avanzato purtroppo si ripresenta assai frequentemente anche dopo chirurgia aggressiva e chemioterapia, per cui il chirurgo deve spesso confrontarsi con la problematica della malattia recidivante. Purtroppo il ruolo di questa chirurgia secondaria non è ben definito. Il concetto che muove la decisione strategica è che la chirurgia presenta un migliore risultato se la malattia è stata ottimamente citoridotta in prima istanza, se esiste un lungo lasso di tempo tra la fine della chemioterapia e la comparsa della recidiva e se la paziente presenta un performance status adeguato (22). Salani ha dimostrato che in caso di intervallo di almeno di 18 mesi tra diagnosi e recidiva della malattia, la presenza di soltanto una o due recidive all'analisi radiologica preoperatoria e la completa resezione chirurgica

della recidiva stessa, permetteva una sopravvivenza post-intervento di circa 50 mesi (23). In conclusione la maggior parte degli studi dimostrano un aumento della sopravvivenza in caso di ricorso alla chirurgia della recidiva quando questa compare almeno dopo 12 mesi dalla fine del trattamento e quando l'asportazione della malattia recidivante è completa (24).

In conclusione la chirurgia rappresenta un ruolo fondamentale nella strategia del trattamento del carcinoma ovarico avanzato, ma esistono numerose modalità di intervento che devono essere adeguatamente conosciute e discusse sia con i pazienti sia all'interno di un'equipe multidisciplinare. Sicuramente in questa ottica va ribadito quanto ormai risulta da numerose analisi, che nei centri nei quali esistono equipe dedicate e multispecialistiche si possono ottenere risultati nettamente superiori in quanto a sopravvivenza, morbilità e qualità di vita (25).

BIBLIOGRAFIA

1. Meigs JV. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. MacMillan 1934.
2. Pemberton FA. *Carcinoma of the ovary*. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 40:751-63.
3. Munnell EW. *The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary: a report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-61*. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100:790-805.
4. Griffiths CT, Fuller AF. *Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer*. *Surg Clin North Am* 1978; 58:131-42
5. Goldie JH, Coldman AJ. *A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate*. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-33.
6. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. *Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor*. *Cancer Res* 1979; 39:3861-5.
7. Bookman MA, Berek JS. *Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer*. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:941-65.
8. Berchuck A, Iversen ES, Lancaster JM, et al. *Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:910-25.
9. 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; 20:1248-59.
10. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. *Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer*. *Obstet Gynecol* 1983; 61:413-20.
11. Covens AL. *A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2000; 78:269-74.
12. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, et al. *Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients*. *Gynecol Oncol* 1998; 71:431-36.
13. Stoeckle E, Paravis P, Floquet A, et al. *Number of residual nodules, better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:779-87.
14. Van der Burg ME, Van Lent M, Buyse M, et al. *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*. *N Engl J Med* 1995; 332:629-34.
15. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma*. *N Engl J Med* 2004; 24:2489-97.
16. 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.
17. Fanfani F, Ferrandina G, Corrado G, et al. *Impact of interval debulking surgery on clinical outcome in primary unresectable FIGO stage IIIIC ovarian cancer patients*. *Oncology* 2003; 65:316-22.
18. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. *Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States*. *J Clin Oncol* 1997; 15:3408-15.
19. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. *A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography*. *Cancer* 2000; 89:1532-40.
20. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, et al. *Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2006; 100:455-61.
21. Chen LM, Leuchter RS, Lagasse LD, et al. *Splenectomy and surgical cytoreduction for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2000; 77:362-8.
22. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. *Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer*. *Obstet Gynecol* 1983; 61:189-93.
23. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, et al. *Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome*. *Cancer* 2007; 109:685-91.
24. Fader AN, Rose PG. *Role of surgery in ovarian carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:2873-83.
25. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaem J, et al. *Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals*. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 1:11-17.