

# CARCINOMA EPITELIALE OVARICO: NOSTRA ESPERIENZA

Giampaolo Di Martino\*, Davide Fusco\*, Lavinia Volpi§

\*Dipartimento della Salute della Donna e Medicina territoriale, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma.

§Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e di Neonatologia, Università degli Studi di Parma

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Giampaolo Di Martino

Unisapienza SC Ginecologia - Ospedale Sant'Andrea II

00100 Roma (RM) Italia

tel: +39 3287660077; fax: +39 3287660077; e-mail: dimartinog85@hotmail.it

## ABSTRACT

The ovarian carcinoma (CO) is the most lethal gynecologic malignancy in the western world.

This its high aggressive is to be found in the lack of a suitable screening and in our inability to establish a natural history. In this work we analyzed the follow-up of our 59 women with CO highlighting how the true endpoint in the management of the disease is to diagnose it when it is still in a low stage.

**Key words:** ????

## RIASSUNTO

Il Carcinoma ovarico (CO) rappresenta la più letale neoplasia ginecologica nel mondo occidentale.

Questa sua alta aggressività è da ricercare nella mancanza di uno screening adeguato e sulla nostra incapacità di stabilirne una storia naturale. In questo lavoro abbiamo analizzato il follow up delle nostre 59 donne con CO evidenziando come il vero end point nella gestione della malattia sia quello di diagnosticarla quando si trova ancora in basso stadio.

**Parole chiave:** ????

## INTRODUZIONE

In tutto il mondo, il Carcinoma ovarico (CO) è il sesto tipo di tumore più comune nelle donne e la settima causa di morte per neoplasia. Ci sono circa 204000 nuovi casi e 125000 morti ogni anno (1). Analizzando più specificatamente l'Emisfero Occidentale, in questa area rappresenta il 4% dei tumori femminili ed è la causa più frequente di morte per tumore ginecologico.

Nelle donne degli Stati Uniti il cancro ovarico è al nono posto d'incidenza e al quinto per mortalità, e rappresenta il 3% dei casi di cancro diagnosticati e il 5% delle morti per cancro. Sempre negli Stati Uniti, si stima che nel 2010 ci sono stati 21880 nuovi casi e 13850 morti (2).

L'incidenza di carcinoma ovarico aumenta con l'età e sebbene molti studi hanno dimostrato che l'età rappresenta un fattore prognostico indipendente

(3), questi dati sono difficili da valutare in quanto vi sono diversi fattori che interagiscono in una certa misura, e di conseguenza le differenze prognostiche legate all'età sono in gran parte spiegate dal fatto che nelle donne più giovani sono maggiormente presenti neoplasie di basso stadio, di tipo 1 e generalmente il debulking che si esegue è ottimale.

L'evidenza suggerisce che i fattori riproduttivi sono importanti nel rischio di carcinoma ovarico. Tra quelli protettivi includiamo la pluriparità e l'uso di contraccettivi orali (4), mentre invece tra quelli di rischio vi sono il menarca precoce e la menopausa tardiva.

Tra i fattori protettivi indotti chirurgicamente invece ci sono l'isterectomia, la legatura delle tube e la annessiectomia bilaterale. Il meccanismo ormonale più comunemente citato per spiegare la possibile eziologia del cancro ovarico è quello dell'ovulazione incessante. E' stato ipotizzato che l'ovulazione

traumatizzi ripetutamente l'epitelio di superficie ovarico, creando così i presupposti per una sua trasformazione maligna. È stato suggerito che l'infiammazione, potenzialmente causata da ovulazione incessante che crea un danno all'epitelio (5), da una salpingite indotta dalla mestruazione retrograda (6), da corpi estranei che penetrano attraverso la vagina, possa giocare un ruolo importante nella carcinogenesi ovarica.

Tra le sindromi ereditarie, il CO si associa a mutazione dei geni BRCA 1 e 2 oltre che alla sindrome del cancro colon-retto non polipoide (HNPCC).

Nonostante il singolo strato di epitelio superficiale (OSE) costituisca meno dell'1% della massa totale di questa ghiandola, oltre il 90% dei carcinomi ovarici è descritto come di origine epiteliale.

La maggior parte dei pazienti con CO si presenta senza sintomi ben definiti e per questo la diagnosi precoce ad uno stadio iniziale è rara e per lo più casuale.

Il 70% viene diagnosticato in fase avanzata (al III stadio).

Diversi markers possono essere utili nella valutazione di pazienti con masse annessiali. CA125 è un determinante antigenico che viene descritto in presenza sia di patologie maligne sia di patologie benigne. L'esame per CA125 non può essere utilizzato come metodo di screening oppure nei casi in cui una massa non è stata identificata ed inoltre non va utilizzato nella valutazione di masse annessiali in donne prima della menopausa (7). I livelli di CA125 risultano elevati nell'80% delle donne con carcinomi ovarici epiteliali e nel 50% delle donne con carcinomi in stadio I.

Gli unici fattori prognostici universalmente accettati per i pazienti con carcinoma ovarico sono lo stadio FIGO e, in pazienti in stadio IIC e IV, il volume di malattia residua dopo stadiazione chirurgica (con o senza debulking). L'età è un fattore prognostico forte in molti studi, ma non può essere indipendente, come già affermato precedentemente. Altri fattori che possono essere importanti, ma sui quali vi è un dibattito ancora aperto, sono il tipo di cellule, il grado e la rottura della capsula del tumore.

## MATERIALI E METODI

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare, in una popolazione di pazienti con carcinoma ovarico epiteliale trattate presso la nostra UOC di Ginecologia, la sopravvivenza usando l'analisi di Kaplan-Meier come metodo di analisi univariata ed i fattori prognostici considerati: età, istotipo, grading, stato linfonodale e stadio.

Dal Febbraio 2004 al Febbraio 2011 presso l'UOC di Ginecologia sono state trattate 59 donne affette da neoplasie ovariche di tipo epiteliale.

Delle 59 pazienti, 5 sono state trattate con una chemioterapia neoadiuvante data l'estensione della malattia e fra queste, 4 sono state sottoposte a biopsie random del peritoneo, le altre 54 hanno subito un'intervento di debulking.

Le pazienti con forme sierose sono state sottoposte ad uno schema di prima linea basato su 6 cicli di carboplatino e paclitaxel. I successivi schemi di seconda e terza linea sono stati diversi a seconda del performance status della paziente; a 3 pazienti è stato somministrato il Topotecan mentre a 7 pazienti è stato somministrato un regime di Caelix (Doxorubicina) - Gemzar (Gemcitabina), seguito da un regime monochemioterapico di taxolo.

Le pazienti con forme mucinose sono state trattate con un regime standard di Carbo-Taxol, una è stata trattata anche con Bevacizumab, mentre la paziente in stadio IA, a differenza delle forme sierose, non ha beneficiato di nessun trattamento oltre a quello chirurgico.

Le forme indifferenziate e endometrioidi hanno seguito lo stesso regime degli istotipi sierosi, sia per quel che riguarda la terapia di prima linea che il trattamento della malattia recidivante o in fase di progressione.

Gli effetti avversi più tipici che si sono verificati sono stati: la neutropenia, leucopenia, diarrea, rash cutanei, reazioni allergiche.

Lo strumento di analisi statistica che ci ha consentito di costruire le curve di sopravvivenza (ovvero il grafico della relazione esistente tra la probabilità di sopravvivere e il tempo di osservazione) e di misurare il rischio osservato sono state le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier.

## RISULTATI

Riportiamo di seguito i risultati relativi all'analisi della sopravvivenza considerando separatamente gli eventi morte e recidiva.

Ogni analisi è stata condotta esaminando cinque diversi fattori prognostici:

Istotipo (escludendo i due casi di neoplasia a cellule chiare e Brenner maligno), Stadio, Grading, Stato linfonodale, Età [suddividendola in 4 sottogruppi: 1) 40-50 anni; 2) 51-60 anni; 3) 61-80; 4)  $\geq$  81 anni].(tabella 1)

Il coinvolgimento linfonodale è stato valutato come fattore prognostico per le pazienti in stadio III (N0 versus N1). Quattro pazienti sono state perse al follow up.

**Tabella I:** risultati relativi alla sopravvivenza generale

Istotipo	totale	n° eventi (decessi)	Troncati	
			N	%
Endometrioide	4	1	3	75,00%
Indifferenziato	6	5	1	16,70%
Mucinoso	5	3	2	40,00%
Sieroso	34	15	19	55,90%
Totale	49	24	25	51,00%

Stadio	totale	n° eventi	Troncati	
			N	%
I	11	0	11	100,00%
II	5	2	3	60,00%
III	22	12	10	45,50%
IV	11	10	1	9,10%
Totale	49	24	25	51,00%

Grading	totale	n° eventi	Troncati	
			N	%
G1	4	0	4	100,00%
G2	13	7	6	46,20%
G3	31	16	15	48,40%
Totale	48	23	25	52,10%

Età	totale	n° eventi	Troncati	
			N	%
1	14	4	10	71,40%
2	7	5	2	28,60%
3	23	12	11	47,80%
4	5	3	2	40,00%
Globale	49	24	25	51,00%

linfonodi	totale	n° eventi	Troncati	
			N	%
N0	3	0	3	100,00%
N1	4	3	1	25,00%
Totale	7	3	4	57,10%

Il 44% delle pazienti con forme sierose, il 25 % con forme endometrioidi e l'84% di quelle indifferenziate sono andate incontro a morte.

L'evento morte ha riguardato il 90,9 % (100- 9,1) delle forme in 4 stadio (indipendentemente dall'istotipo) e decresce gradualmente fino allo stadio 1 dove si osserva uno 0% di eventi.

L'evento morte ha interessato circa la metà delle pazienti con grading G2 e G3.

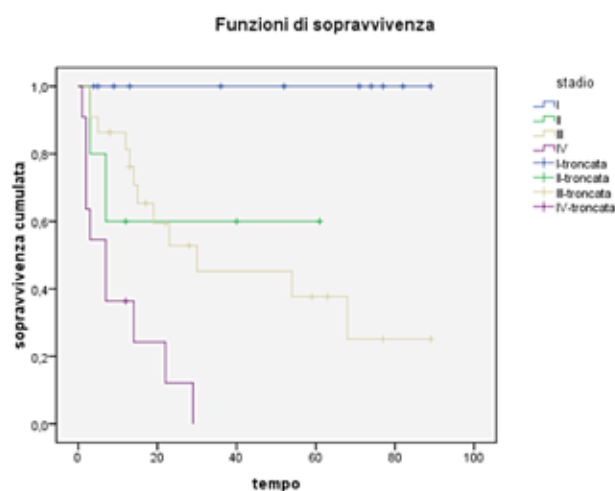
Nessuna delle pazienti G1 è andata incontro all'evento considerato.

Analizzando il fattore età, l'evento morte ha interessato circa la metà delle pazienti (49 %), con un interessamento maggiore per le pazienti all'interno della fascia 2 (età 51-60 anni).

3 pazienti su 4 con coinvolgimento linfonodale sono andate incontro all'evento morte.

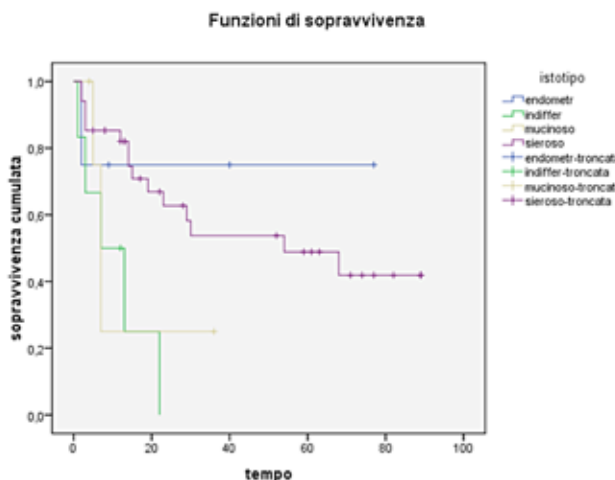
Riportiamo di seguito le curve di Kaplan-Meier risultate statisticamente significative:

*Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza generale in relazione allo stadio*



**P value < 0,05**

*Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza generale in relazione all'istotipo:*



**P value < 0,05**



Per quanto concerne invece i risultati relativi alla sopravvivenza libera da progressione il campione interessa solo 24 pazienti poiché i restanti hanno presentato persistenza di malattia senza periodi di libertà da essa.

In considerazione dell'istotipo, la metà delle pazienti è andata incontro ad una recidiva.

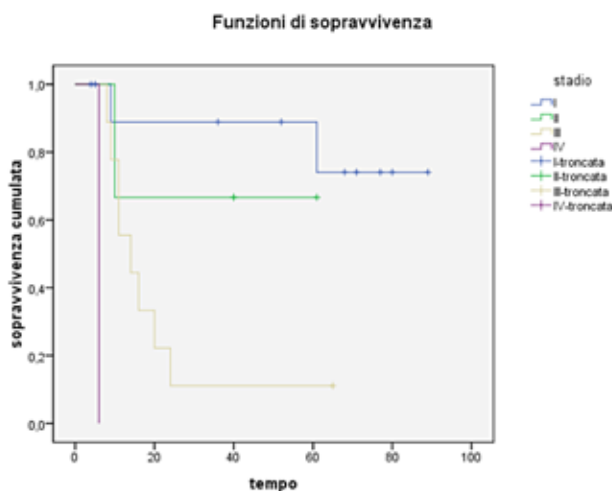
Anche in relazione allo stadio l'evento ha interessato il 50 % delle pazienti e notiamo come vi sia una crescita percentuale costante di eventi passando dallo stadio più basso (18,2 %) fino al IV (100 %).

La metà delle pazienti, indipendentemente dal grado della neoplasia, ha sviluppato una recidiva e la percentuale è cresciuta in maniera lineare passando dalle forme di basso a quelle di alto grado (25% - 64,3%). La fascia di età 2 si conferma quella con la prognosi peggiore anche per l'evento recidiva, sebbene il limitatissimo numero di casi a disposizione per questa fascia.

Non è stato possibile effettuare un confronto statistico, nella sopravvivenza libera da malattia, per lo stato linfonodale (N0 vs N1) poiché nessuna delle 4 pazienti N1 ha presentato periodi di libertà da malattia.

L'unico parametro che ha raggiunto una significatività statistica è quello relativo allo stadio:

*Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia in relazione allo stadio*



## DISCUSSIONE

L'analisi della sopravvivenza, confrontando i dati presenti in letteratura, non ha offerto particolari spunti di riflessione sebbene qualche discordanza sia stata riscontrata in maniera sensibile.

Nella nostra discussione ci siamo soffermati solo sui dati che sono risultati statisticamente significativi.

La presentazione clinica è stata avanzata per il 67% dei casi e, di questi, quasi la totalità delle pazienti in stadio IV è deceduta. Lo stadio I invece è quello che ha presentato una sopravvivenza cumulata a 5 anni pari al 100%.

Dal punto di vista statistico, con una soglia significativa inferiore a 0,001, lo stadio si è dimostrato il fattore prognostico più importante come confermato dai dati riportati in letteratura (8).

Sempre lo stadio si è rivelato statisticamente significativo, rispetto agli altri fattori prognostici esaminati, anche per il calcolo della sopravvivenza prendendo come evento la recidiva.

I nostri dati, sebbene non aggiungano informazioni significative ai risultati già presenti in letteratura, confermano ancora una volta come il vero end point dello screening del CO sia rappresentato dalla rilevazione della malattia in uno stadio iniziale (9).

Con una sopravvivenza media di circa 58 mesi, le forme endometrioidi si sono confermate le forme istologiche con una prognosi migliore anche perché le pazienti di questo gruppo presentavano un'età più bassa rispetto alle altre. Nonostante la significatività statistica raggiunta, la grande differenza di valori nell'intervallo di confidenza 95% ci induce ad assimilare tale risultato con cautela.

In letteratura (10) si osservano dati simili ai nostri risultati considerando questo istotipo (56 vs 58 mesi), sebbene il nostro studio differisca per la sopravvivenza delle forme indifferenziate. Queste infatti, a differenza delle analisi dello studio canadese basato sulla popolazione di 575 pazienti (11), e della revisione delle pazienti in stadio III condotta dal GOG (12), presentano una sopravvivenza media pari a 10,5 mesi (vs 51 mesi degli studi menzionati) ed una cumulata (intesa come probabilità di essere in vita) pari allo 0% al ventiduesimo mese.

Le forme mucinose presentano differenze significative con i dati del 26° Report Annuale sul CO (13), visto che a 60 mesi la percentuale di sopravvivenza risulta essere dello 0% contro il 32% dello studio menzionato. Sempre per questo istotipo, il confronto con lo studio GOG (condotto su pazienti allo stadio IIIC) risulta difficile poiché delle 5 pazienti analizzate nessuna presentava la malattia allo stadio IIIC.

Tutti gli altri fattori prognostici esaminati non si sono rivelati statisticamente significativi, anche se tuttavia nell'analizzare i risultati da noi ottenuti, è bene sottolineare come il limitato numero del campione delle forme non sierose costituisca un limite importante di analisi.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Boyle, P. and Levin, B. (2008), *World Cancer Report 2008*, IARC, Lyon: International Agency for Research on Cancer
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer Statistics, 2010*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60(5):277-300.
3. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum. Pathol.* 2008;39(8):1239-1251.
4. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-314.
5. Ness RB, Modugno F. Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. *Eur. J. Cancer*. 2006;42(6):691-703.
6. Salvador S, Gilks B, Köbel M, et al. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009;19(1):58-64.
7. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):201-214.
8. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95 Suppl 1:S161-192.
9. van der Velde NM, Mourits MJE, Arts HJG, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int. J. Cancer*. 2009;124(4):919-923.
10. Storey DJ, Rush R, Stewart M, et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer : 20 years of prospectively collected data from a single center. *Cancer*. 2008;112(10):2211-2220.
11. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum. Pathol.* 2008;39(8):1239-1251.
12. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol*. 2007;25(24):3621-3627.
13. Ness RB, Modugno F. Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. *Eur. J. Cancer*. 2006;42(6):691-703.