

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

*Dottorato di Ricerca in Ginecologia Oncologica*

*XXII ciclo*



SOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE DI CISPLATINO IN  
PAZIENTI CON CARCINOMA OVARICO IN STADIO AVANZATO:  
RISULTATI A LUNGO TERMINE DI UNO STUDIO CLINICO  
RANDOMIZZATO

Relatore: Chiar.ma Prof.ssa Nicoletta COLOMBO

Tesi di Dottorato:

Dott. Robert FRUSCIO

Anno Accademico 2008-2009



# SOMMARIO

<b>INTRODUZIONE</b> .....	4
Il tumore ovarico: epidemiologia e patogenesi .....	5
La terapia del carcinoma ovarico .....	14
Il concetto di dose intensita' .....	28
Scopo dello studio .....	40
<b>MATERIALI E METODI</b> .....	41
Chirurgia e stadiazione .....	42
Selezione delle pazienti .....	42
Trattamento chemioterapico .....	42
Valutazione della risposta .....	45
<b>RISULTATI</b> .....	46
Descrizione delle pazienti .....	47
Fattibilità e tossicità della chemioterapia .....	52
Dose intensita' .....	56
Risposte al trattamento .....	58
<b>DISCUSSIONE</b> .....	61
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	68
<b>APPENDICE</b> .....	81
Tabella 1 Classificazione istogenetica delle neoplasie ovariche .....	82
Tabella 2 Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico .....	87

# **INTRODUZIONE**

## IL TUMORE OVARICO: EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

Il carcinoma ovarico è, tra le neoplasie ginecologiche, quella con la più alta mortalità. Ogni anno negli Stati Uniti si registrano più di 26.000 nuovi casi di tumore ovarico e circa 16.000 decessi.(1).

L'incidenza del tumore ovarico è più elevata nei Paesi occidentali, come Stati Uniti ed Europa, e più bassa in Giappone e nei Paesi in via di sviluppo.

Con più di 23000 nuovi casi diagnosticati ogni anno, il tumore ovarico è la quinta neoplasia più frequente tra le donne americane. Rappresenta la quinta causa di morte tra le donne con 14000 decessi ogni anno. (2, 3)

Il tumore ovarico è tipico dell'epoca perimenopausale e postmenopausale, con un 80-90% di tumori che insorgono dopo i 40 anni. Meno dell'1% dei tumori ovarici insorgono prima dei 20 anni. I due terzi dei tumori maligni dell'ovaio che insorgono in questa età sono in realtà tumori germinali. Il picco di incidenza dei tumori epiteliali maligni dell'ovaio è di 60 anni.(4), ma i tumori ovarici ereditari in genere insorgono 10 anni prima.(5)

I dati ottenuti dal Registro " Gilda Radner Familial Ovarian Cancer" suggeriscono inoltre un significativo trend di insorgenza del tumore ovarico sempre più precoce ad ogni successiva generazione (un fenomeno noto come anticipazione). (6)

La maggior parte dei tumori ovarici sono tuttavia sporadici, solo il 5-10% dei tumori ovarici sono familiari. Per le donne statunitensi il rischio di sviluppare il tumore ovarico nella loro vita (life time risk) è di 1.4-1.8%. Questo rischio varia dallo 0.6% nelle donne che non hanno una storia familiare di tumore ovarico, che hanno avuto almeno tre figli, che hanno fatto uso di

contraccettivi orali per almeno quattro anni, al 3.4% per le donne nullipare che non hanno fatto uso di contraccettivi orali. Per le donne con storia familiare di tumore ovarico la letteratura riporta un 9.4% di life time risk .(7)

La patogenesi del tumore ovarico non è ancora completamente nota. Sono state proposte numerose teorie, nel corso degli anni, ma nessuna di esse spiega in modo esaustivo i fattori di rischio associati con la neoplasia.

Si stima che circa il 10% di tutti i carcinomi ovarici sia ereditario, in particolare dovuto a mutazioni dei geni BRCA1 (cromosoma 17) e BRCA2 (localizzato sul cromosoma 13). Con una prevalenza di circa il 40% e del 25%, le mutazioni del BRCA 1 e BRCA 2 si manifestano per lo più nelle donne con storia familiare di tumore ovarico. Il rischio di tumore ovarico è aumentato anche nelle pazienti affette da sindrome di Lynch II, caratterizzata dalla mutazione dei geni del mismatch repair (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) e nella quale si manifesta un tumore intestinale familiare con un aumentato rischio di sviluppare un tumore ovarico ed endometriale, così come di altre neoplasie dell'apparato gastrointestinale e genitourinario(8 - 11)

Per quanto riguarda invece i casi di carcinoma ovarico sporadici, sono stati individuati alcuni fattori di rischio che favoriscono l'insorgenza della neoplasia.

Un menarca precoce in genere è associato ad un aumentato rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio, anche se recenti studi non confermano questo trend. (26,27)

Anche la menopausa tardiva in genere è associata ad un aumentato rischio.(27)

Molti studi hanno evidenziato come una storia di infertilità incrementi il rischio di sviluppare questa malattia (29), tuttavia, le donne che fanno uso di farmaci per la loro storia di sterilità ma che poi ottengono una gravidanza non hanno un rischio aumentato significativo (29-31). E' stato descritto un aumentato rischio di sviluppare tumori borderline e tumori epiteliali maligni, nelle donne che hanno ricevuto trattamenti prolungati con farmaci per la sterilità. (32) Queste osservazioni suggeriscono che la relazione tra farmaci per la sterilità e tumore non è casuale.

Negli studi epidemiologici sono stati individuati altri fattori di rischio correlati in misura variabile con l'insorgenza del tumore ovarico come ad esempio l'uso del talco nell'igiene intima (33), il fumo di tabacco (34), l'esposizione a radiazioni (35), fattori dietetici (39), caffeina (40). Sebbene uno studio suggerisca un aumentato rischio di sviluppare tumore dell'ovaio di tipo endometrioidale nelle donne che fanno uso di terapia ormonale sostitutiva (41), molti altri studi non hanno trovato questa associazione (26,30). Sembra, inoltre che ci sia una correlazione tra il body mass index e il rischio di sviluppare tumore dell'ovaio (26). Infine una storia di endometriosi, di malattia infiammatoria pelvica (42), di ovaio micropolicistico (43) sono tutti fattori che sembrerebbero aumentare il rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio, soprattutto per gli istotipi endometrioidale e a cellule chiare. (44)

Oltre ai fattori di rischio, esistono anche fattori protettivi nei confronti del carcinoma ovarico come, ad esempio, la parità. Complessivamente le multipare hanno un rischio diminuito del 40-60% se confrontate con le nullipare. (45,46).

E' stato calcolato che ciascun parto riduce il rischio del 16-22% (45-57), indipendentemente dall'età della prima gravidanza. L'allattamento riduce, seppur in maniera non significativa, il rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio. (45,48)

C'è una forte associazione in senso protettivo tra l'utilizzo dei contraccettivi orali e il tumore dell'ovaio. L'uso dei contraccettivi orali riduce il rischio del 40%, 53%, 60% rispettivamente dopo quattro, otto, dodici anni di utilizzo. Questo effetto protettivo sembra continuare anche dopo la sua sospensione. (49) Il risultati del CASH study (Cancer and Steroid Hormone Study) suggeriscono che le donne nullipara che hanno fatto uso di contraccettivi orali hanno un rischio inferiore rispetto alle multipare che però non hanno mai assunto gli estroprogestinici. Dieci anni di contraccettivi orali nelle donne con storia familiare di tumore dell'ovaio sembrano ridurre il rischio a tal punto da portarlo ad essere inferiore a quello della popolazione generale. (50) C'è inoltre un effetto additivo tra l'utilizzo dei contraccettivi orali e la multiparità: le donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali per almeno cinque anni ed hanno almeno due figli hanno un rischio ridotto del 70% di avere un tumore dell'ovaio. (51) Una riduzione del 60% si è anche osservata nelle donne portatrici della mutazione del BRCA1-BRCA2 che hanno usato gli estro progestinici.

Due altri agenti farmacologici, che sorprendentemente, potrebbero ridurre il rischio di sviluppare il carcinoma dell'ovaio sono l'acetaminofene (53) e i retinoidi sintetici come la fenretinide. (54)



Dal punto di vista anatomo-patologico approssimativamente il 90% dei tumori ovarici sono epiteliali, e derivano dalle cellule pluripotenti dell'epitelio celomatico o "mesotelio modificato".

Queste cellule originano dal mesoderma primitivo e possono andare incontro a metaplasia. La trasformazione neoplastica è il risultato dell'accumulo di eventi genetici, come una genetica predisposizione o l'esposizione ad agenti carcinogenici, che possono portare o all'attivazione di geni oncogeni o alla soppressione di geni oncosoppressori.

Circa il 10-20% dei tumori ovarici sono borderline che sono caratterizzati da un alto grado di proliferazione cellulare in assenza di una invasione stromale.

Dei tumori epiteliali maligni, circa il 75% sono sierosi, 10% sono mucinosi, 10% endometrioidi. Istotipi meno comuni sono quelli a cellule chiare, tipo Brenner e quelli indifferenziati.

Molti di questi sottotipi istologici presentano caratteristiche epiteliali del basso tratto genitale: ad esempio gli istotipi sierosi ricordano le cellule che si trovano nelle tube di Falloppio, quelli mucinosi assomigliano alle ghiandole cervicali, quelli endometrioidi sono costituiti da cellule che hanno una disposizione simile a quella endometriale.

I tumori ovarici non epiteliali includono: i tumori dei cordoni sessuali (6% di tutti i tumori ovarici), i tumori germinali (3%), e tumori indeterminati (1%). (57).

In uno studio caso controllo è emerso come probabilmente i tumori mucinosi siano un istotipo a sé stante, e che non riconoscono gli stessi fattori di rischio degli altri istotipi. (58).

Anche i tumori non epiteliali non riconoscono i classici fattori di rischio dei tumori epiteliali. (59)

L'eziologia del tumore ovarico è multifattoriale, con fattori virali, genetici ed endocrinologici coinvolti in maniera diretta o indiretta. Basati su studi epidemiologici e fisiopatologici sono state formulate diverse teorie sull'origine del tumore ovarico, che non sono mutuamente esclusive.

La bassa parità e la menopausa tardiva aumentano il rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio, mentre la gravidanza e l'allattamento, così come l'utilizzo degli estroprogestinici, conferiscono un effetto protettivo.

Queste osservazioni supportano la teoria di Fathalla dell'ovulazione incessante, che consiste nella continua distruzione e successiva riparazione dell'epitelio di superficie dell'ovaio, questo potrebbe determinare un aumentato rischio di mutazioni spontanee che favoriscono l'insorgenza del tumore ovarico.(60) Sembrerebbe quindi che ci sia una correlazione tra il numero di cicli ovulatori e il rischio del tumore ovarico (61), pertanto l'età dei cicli ovulatori correla con il rischio. Questo modello però non giustifica un aumentato rischio di sviluppare il tumore dell'ovaio che si verifica nelle donne giovani infertili, con storia di cicli ipo o anovulatori. Questo potrebbe invece essere spiegato con gli alti livelli di Gonadotropine che stimolano l'ovaio. (62) Comunque recenti studi hanno dimostrato che anche gli androgeni sembrano essere coinvolti; alti livelli di deidroepiandrosterone (DEHA) sono associati con rischio aumentato. (63)

Parmely e Woodruff (64) hanno suggerito che il tumore ovarico origina dalla trasformazione dell'epitelio di superficie dell'ovaio esposto ad agenti carcinogenici e a contaminanti pelvici, l'uso di prodotti per l'igiene intima

contenuti talco sembra infatti aumentare il rischio mentre la sterilizzazione tubarica sembra ridurlo.

Il tumore ovarico è in genere monoclonale (65), mentre ci sono alcune evidenze che il carcinoma sieroso papillare origina dal peritoneo delle pazienti portatrici della mutazione del BRCA1, e pertanto in questo caso ha un'origine policlonale. (66)

Sebbene l'esatto meccanismo della trasformazione neoplastica non sia noto, probabilmente è da riferire ad un processo multistep caratterizzato dall'accumulo di cambiamenti genetici in differenti classi di geni. Più di 60 oncogeni sono stati individuati come possibili responsabili della trasformazione neoplastica. Il K ras è overespresso in più del 30% dei tumori, soprattutto nei tumori mucinosi. (67). Il HER-2/neu è overespresso in più del 34% dei tumori ovarici. (68) Anche i geni oncosoppressori giocano un ruolo importante nella trasformazione neoplastica. Il gene BRCA1, mutato nel 30% delle forme familiari e nel 10% delle forme sporadiche, gioca un ruolo nei meccanismi di riparo del DNA. (73). La mutazione della p53 si riscontra nel 30% dei tumori ovarici (74), con la p53 overespressa nel 50% dei casi. (75) I geni del mismatch repair (MMR) che sono responsabili nella maggior parte dei casi dell' HNPCC sindrome (Lynch II sindrome). (8)

Infine, sono stati individuati alcuni fattori, legati alla malattia ed al suo trattamento, che determinano la prognosi delle pazienti affette da carcinoma ovarico.

Uno dei fattori prognostici più importanti è rappresentato dallo stadio clinico al momento della diagnosi. Uno studio a lungo termine su 5000 pazienti ha riportato una sopravvivenza a 5 anni per le pazienti con stadio iniziale di

malattia del 92%, 85%, 82% rispettivamente per gli stadi Ia, Ib, Ic. La sopravvivenza a 5 anni per lo stadio IIA è del 67%, per lo stadio IIB del 56%, e IIC del 51%. La sopravvivenza negli stadi avanzati è del 39% nello stadio IIIA e di solo il 27% nello stadio IIIC, infine del 12% negli stadi IV. (76).

Se si considera il grado di differenziazione la sopravvivenza è del 87% per gli stadi iniziali grado 1, del 38% per gli stadi avanzati G1. Se si considera invece il grado di differenziazione peggiore la sopravvivenza è del 64% negli stadi precoci grado 3 e di solo il 19% negli stadi avanzati grado 3. (81,82)

L'istologia in genere non è un fattore prognostico indipendente anche se si è visto come i tumori a cellule chiare e quelli a piccole cellule in genere hanno una prognosi peggiore. (83)

Tra le diverse variabili biologiche associate con la prognosi del tumore ovarico la ploidia sembra essere un fattore prognostico indipendente. I tumori con contenuto diploide di Dna hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con contenuto aneuploide sia negli stadi avanzati sia in quelli precoci. (84,85).

L'overespressione dell' HER-2/neu è riportata nel 34% dei tumori epiteliali dell'ovaio, e sembra essere associata ad una prognosi peggiore (68, 87). La mutazione della p53 sebbene sia riportata abbastanza frequentemente nei tumori ovarici non è un fattore prognostico indipendente. (75,88)

Il performance status e l'età delle pazienti sono strettamente correlati con la prognosi. In uno studio condotto dal GOG su 2000 pazienti il PS e l'età delle pazienti, insieme con un terzo fattore rappresentato dal volume tumorale erano i fattori prognostici più importanti. (91)

Le pazienti con un Karnofsky status <70 hanno una prognosi peggiore rispetto a quelle con un Karnofsky status >70. (92)

Il tumore residuo al termine della prima chirurgia è uno dei fattori prognostici più importanti. Eisenkop (94) riportò una sopravvivenza del 52% a 5 anni nelle pazienti con tumore residuo nelle pazienti con tumore residuo microscopico al termine della prima chirurgia. Il GOG ha riportato una sopravvivenza di 37 e 31 mesi nelle pazienti con tumore residuo meno di 1 cm e tra 1 e 2 cm rispettivamente. Quando il tumore residuo al termine della chirurgia supera i due centimetri la sopravvivenza si riduce a 21 mesi.

Il riscontro di una risposta patologica completa correla con il miglioramento della sopravvivenza. Una risposta clinica completa si ottiene nel 50% delle pazienti affette da tumore dell'ovaio, e in metà di queste si ha anche una risposta patologica completa. (100) Le pazienti con tumore epiteliali dell'ovaio che ottengono una risposta patologica completa , confermata da un second look negativo, hanno una sopravvivenza del 50% a 5 anni se confrontati con il 35% delle pazienti con residuo microscopico e di solo il 5% nelle pazienti che al termine della terapia hanno presentato un residuo macroscopico-. (101)

## LA TERAPIA DEL CARCINOMA OVARICO

L'approccio al trattamento del carcinoma ovarico in stadio avanzato deve essere multidisciplinare.

Il tempo chirurgico, fondamento della terapia, deve essere seguito da un trattamento addizionale chemioterapico (ed in passato anche radioterapico) adiuvante.

Gli obiettivi dell'intervento chirurgico iniziale sono essenzialmente due: confermare il sospetto diagnostico e definire l'estensione del tumore. La classificazione dello staging dei tumori ovarici si basa infatti su una precisa valutazione anatomico-chirurgica.

Attualmente viene conferito un nuovo ruolo al tempo chirurgico che consiste nella resezione di tutto il tumore visibile (la cosiddetta chirurgia citoriduttiva).

La citoriduzione della massa neoplastica, migliorando l'apporto ematico ai noduli residui, sembra che la renda più vulnerabile alla successiva chemioterapia; inoltre la diminuzione della popolazione cellulare del tumore riduce possibili fenomeni di farmaco-resistenza, essendo meno probabili mutazioni somatiche.

La chirurgia sembra, quindi, in grado di modificare la risposta alla successiva chemioterapia.

Fino all'inizio degli anni 90 benchè l'ottimale riduzione della massa neoplastica fosse un approccio razionale, nessun studio prospettico era stato pubblicato a conferma della sua efficacia in termini di cura e di intervallo libero.

Permaneva il quesito se l'effetto favorevole della massima exeresi non potesse essere modulato semplicemente dalla biologia del tumore (modalità di diffusione, sedi più o meno favorevoli per aggressione chirurgica, risposta ai farmaci).

Per questo motivi, in molti centri oncologici, la resezione unica o plurima di segmenti intestinali così come l'escissione di organi, veniva attuata solo in situazioni di emergenza o per completare una citoriduzione almeno macroscopica.

In ogni caso, lo scopo fondamentale dell'atto chirurgico rimaneva l'accurata documentazione della effettiva diffusione del tumore e la meticolosa descrizione delle dimensioni e sedi del tumore residuo, utile anche per la definizione della risposta alla chemioterapia.

Al momento del nostro studio l'asportazione completa della massa era limitata agli stadi I e IIA e consisteva nella procedura di asportazione di entrambi le gonadi (annessiectomia bilaterale), isterectomia associata ad altre procedure di stadiazione comprendenti l'omentectomia infracolica (a causa delle frequenti micro o macro metastasi che si osservano sulla superficie dell'omento), appendicectomia e biopsie linfonodali multiple. Quando il tumore veniva diagnosticato in fase avanzata, spesso non era più attuabile un intervento radicale.

In questi casi veniva eseguito il cosiddetto "debulking", una chirurgia tesa a ridurre il più possibile la massa neoplastica, definita "ottimale" al momento dello studio se i noduli residui avevano un diametro massimo <1.5 cm.

Attualmente il valore del tumore residuo sta assumendo un ruolo via via sempre più importante, rappresentando ancora oggi un fattore prognostico importante per le pazienti, in termini di sopravvivenza.

Tuttavia, non è stato ancora definitivamente accertato se siano le caratteristiche biologiche del tumore a determinare la possibilità di eseguire un'ottima citoreduzione o se invece sia l'intervento chirurgico in sé ad avere un effetto indipendente.

Il razionale biologico teorico del massimo sforzo citoreducente sarebbe quello di poter rimuovere i cloni di cellule resistenti, di migliorare la cinetica cellulare e di incrementare la perfusione tumorale permettendo al farmaco di raggiungere tutti i distretti.

In termini di benefici clinici, invece, permetterebbe non solo di ottenere una diagnosi definitiva e di eseguire anche una stadiazione corretta, ma sembra migliorare la qualità di vita e non da ultimo prolungare la sopravvivenza delle pazienti.

Aletti nel 2006 (103) ha concluso che la necessità di eseguire una chirurgia aggressiva per ottenere un'ottima citoreduzione non si traduce in realtà in un peggioramento della sopravvivenza; dato confermato anche dai risultati ottenuti dall'Istituto Europeo di Oncologia. E' ormai consolidato, quindi, che la chirurgia citoreducente non sembra peggiorare la prognosi delle pazienti.

Quale sia la definizione di tumore residuo ottimale, però, non è ancora univoca. Recentemente, in una review, Chi (104) ha cercato di dare una definizione al termine di tumore residuo ottimale considerando come tale l'assenza di tumore macroscopicamente visibile al termine della chirurgia.



Questo significa che il tumore residuo che al momento del nostro studio veniva considerato ottimale (<1.5 cm) al giorno d'oggi non lo è più. Una chirurgia capace di determinare un residuo assente o secondo altri minore di 1 cm offre sicuri benefici alla paziente. Recentemente, molte scuole chirurgiche hanno sottolineato il ruolo della chirurgia dell'alto addome e del diaframma al fine di ottenere il risultato della citoreduzione ottimale, con assenza di malattia residua.

Il gruppo dello Sloan Kettering ha recentemente pubblicato su *Gynecologic Oncology* una revisione della casistica del centro in due differenti periodi storici caratterizzati dalla presenza di chirurghi con un differente atteggiamento nei confronti della chirurgia dell'alto addome. In questo studio sono confrontati due gruppi di 168 e 210 pazienti rispettivamente. La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza complessiva a 5 anni sono risultate significativamente maggiori nelle pazienti sottoposte ad una chirurgia più aggressiva, con citoreduzione dell'alto addome ed asportazione dei noduli tumorali presenti sul diaframma. La chirurgia citoreducente sembra avere un ruolo fondamentale.

Allorchè non è possibile ottenere una citoreduzione nell'intervento primario spesso in molti centri si ricorre alla chirurgia di intervallo, da eseguire dopo tre cicli di chemioterapia, sulla base dello studio dell'EORTC pubblicato ormai 10 anni orsono (105). Il gruppo della ginecologia di Ottawa ha valutato l'impatto della durata dell'interruzione della chemioterapia a causa della necessità di ricorrere ad una chirurgia di intervallo, sull'outcome complessivo del trattamento. Nella casistica esaminata il tempo medio di interruzione della chemioterapia è stato di 50 giorni (range 36-119 giorni).

Nelle pazienti che alla chirurgia di intervallo ricevevano una citoriduzione ottimale non vi era alcuna correlazione tra periodo di interruzione della chemioterapia e PFS o sopravvivenza complessiva. Al contrario nelle pazienti che non venivano ottimamente citoridotte alla chirurgia di intervallo, il ritardo nella ripresa della chemioterapia condizionava sfavorevolmente la prognosi delle pazienti. Sembra di poter concludere che, qualora sia programmata una chirurgia di intervallo, è opportuno ridurre al minimo i tempi di interruzione della chemioterapia.

Il second look consiste nel determinare il tipo di risposta istopatologica del tumore residuo alla specifica chemioterapia. Al momento dello studio veniva effettuato per lo più per via laparotomica.

Metodiche non invasive per determinare lo stato della malattia, quali ecografia, TC, o RMN, hanno un potere di risoluzione di 1-2 cm e non permettono di riconoscere residui microscopici. L'introduzione della PET ha permesso di ottenere buoni risultati ma tuttavia i dati sono da confermare con studi più ampi.

Anche la tecnica laparoscopica presenta dei limiti: ha infatti una discreta percentuale di falsi negativi e non consente né una valutazione del retroperitoneo, né un eventuale citoriduzione secondaria.

Fino agli anni '90 solo il second look laparotomico permetteva una meticolosa esplorazione del cavo peritoneale e delle catene linfonodali pelviche, lomboaortiche e consentiva un'eventuale exeresi dei residui tumorali.

Questo intervento definito "citoriduzione secondaria", sembrava incrementare la percentuale di risposta ai regimi chemioterapici di consolidamento, migliorando così la prognosi.

La risposta completa documentata chirurgicamente continua tuttavia, a mantenere un valore prognostico relativo; infatti, il 50-60% delle pazienti in risposta patologica completa presenta, a distanza di tempo variabile una ripresa neoplastica.

Come già accennato, la chemioterapia adiuvante è il secondo trattamento, dopo quello chirurgico, a cui vengono sottoposte le pazienti con tumore maligno dell'ovaio.

Infatti, un'elevata percentuale di casi (circa 2/3 ) si presenta già in fase avanzata al momento della diagnosi e pertanto, la chirurgia seppur venga attuata con l'intento di essere radicale non sempre riesce a raggiungere questo obiettivo. L'aggressività della neoplasia, tuttavia, può essere severa anche quando la malattia è in fase iniziale (la recidiva, infatti, si verifica approssimativamente nel 40% dei casi allo stadio I e II della malattia).

L'utilizzo nella terapia di farmaci antiproliferativi, iniziata verso la fine degli anni 50, ha comportato un significativo miglioramento della prognosi della malattia nel corso degli anni.

Nel periodo in cui lo studio è stato condotto si era tuttavia consapevoli che nonostante l'introduzione del trattamento integrato chirurgico, chemio e radioterapico il tasso di mortalità per carcinoma ovarico era, però, rimasto pressoché invariato nel corso degli anni, pur essendoci stati cospicui tentativi di perfezionare la diagnosi precoce ed il trattamento.

Il tasso globale di sopravvivenza era passato , infatti, dal 29% nel periodo anni '50-'59 al 30% del periodo anni '70-'75.

I farmaci alchilanti, le antracicline, ed i metalli pesanti usati singolarmente o in associazione, hanno costituito tappe storiche nella terapia di questo tumore.

Gli alchilanti, inizialmente usati in monochemioterapia, sono stati i primi farmaci più largamente utilizzati fino agli anni '70, con un percentuale di risposte variabili tra l'11 e il 67% (questa variabilità è da attribuire soprattutto ai differenti criteri di valutazione della risposta).

Mediamente la percentuale di risposte ottenibili con una monochemioterapia alchilante era intorno al 30-40%, con una sopravvivenza mediana di 10-15 mesi.

In particolare, la sopravvivenza a 5 anni era di circa il 30-40% nelle pazienti con residuo tumorale < 2 cm dopo la prima chirurgia, mentre risultava minima (8-15%) in presenza di residui neoplastici maggiori.

La monochemioterapia con agenti non alchilanti in particolare con antracicline, ha consentito risposte oscillanti tra il 20 e il 50%.

La sopravvivenza mediana a 5 anni era, tuttavia, simile a quelle ottenuta con i farmaci alchilanti. L'introduzione delle antracicline in regimi polichemioterapici ha permesso di ottenere risposte migliori: nello studio che confrontava l'utilizzo della Ciclofosfamide+Platino vs la stessa associazione con l'aggiunta di un'antraciclina, l'introduzione di quest'ultima aveva permesso di incrementare le risposte dal 50 al 56% e la sopravvivenza dal 20 al 26%.

Tuttavia l'unico farmaco che aveva permesso un significativo miglioramento della sopravvivenza dopo la sua introduzione era stato il Cisplatino che ha rappresentato, e rappresenta ad oggi il farmaco cardine del

trattamento del carcinoma ovarico. Il Cisplatino, infatti, aveva consentito di ottenere una percentuale di risposte superiori (60-70%) rispetto ai farmaci fino a quel momento utilizzati, e più durature (sopravvivenza mediana di 20-25 mesi) se somministrato a dosi adeguate.

La sopravvivenza a 5 anni non risultava significativamente incrementata nelle pazienti con tumore residuo < 2 cm (40-50%), ma presentava un miglioramento, seppure modesto (10-15%), in pazienti con volume tumorale residuo maggiore.

Gli analoghi del Cisplatino, quale il Carboplatino, attualmente utilizzato, mostrano un'attività di poco inferiore o sovrapponibile ma con un diverso spettro di tossicità.

L'orientamento terapeutico successivo è stato quello di utilizzare regimi polichemioterapici contenenti Cisplatino.

Lo storico studio di Young dimostrò la superiorità, in termini di risposta, della polichemioterapia rispetto al trattamento con un unico farmaco.

Infatti, la polichemioterapia includente cisplatino si era rivelata superiore nella maggior parte degli studi non solo nella monochemioterapia con cisplatino ma anche nella polichemioterapia non includente tale farmaco sia in termini di percentuali di risposte, che di sopravvivenza mediana. Il maggior problema era rappresentato dall'elevata tossicità che caratterizzava questi regimi terapeutici.

Uno studio più recente (ICON2), tuttavia, ha dimostrato come non ci siano in realtà differenze, né in termini di PFS sia di OS, se venga utilizzato un singolo agente chemioterapico a dosi adeguate (Carboplatino AUC 6) piuttosto che l'associazione di tre farmaci (Ciclofosfamida-Adriamicina e Platino)(106).

Si può concludere, pertanto, che nessuna delle associazioni chemioterapiche sperimentate sia risultata in grado di determinare un significativo incremento della sopravvivenza a lungo termine, anche a prezzo di aumentata tossicità.

L'associazione di Cisplatino e Ciclofosfamide, tuttavia, ritenuta ottimale in termini di costo beneficio, è stata considerata il "gold standard" negli USA fino agli inizi degli anni '90, sebbene i risultati ottenuti dallo studio ICON2 abbiano dimostrato che il regime polichemioterapico fosse meglio della monochemioterapia.

Anche nella nostra esperienza questa associazione non ha conseguito risultati migliori, nè in termini di risposte nè di sopravvivenza a distanza, rispetto alla monochemioterapia con Cisplatino.

L'impossibilità di ottenere dati univoci, aveva fatto sì che venissero comunque proseguiti quegli studi che contemplavano l'utilizzo del Cisplatino in monoterapia partendo dal presupposto secondo cui l'aggressività di un regime (numero di farmaci e totale delle dosi) non sia più importante della intensità di somministrazione (dose per unità di tempo). Da non dimenticare il fatto che il Cisplatino si è rivelato comunque negli anni '80 il farmaco più attivo, determinando un tasso cumulativo di risposte (CR+PR) del 49% quando usato da solo, del 56% se associato con Ciclofosfamide, e del 66% con l'aggiunta di Adriamicina(25). Il dato che la risposta del Cisplatino sembrava essere dose dipendente ha motivato, a maggior ragione, la ricerca di dosi-intensità potenzialmente più efficaci (28-29-30).

Negli anni '90, l'introduzione dei Taxani sembrava aver determinato una svolta definitiva.

Ancora una volta, tuttavia, i dati non si presentavano univoci. Secondo lo studio GOG 111 e OV-10 EORTC l'introduzione dei Taxani aveva permesso di ottenere un DFS e un OS migliore rispetto alla semplice associazione Ciclofosfamide e Cisplatino (107).

Questo dato non è stato tuttavia confermato dagli studi del GOG 132 (108) e ICON 3 (109). In particolare lo studio ICON 3 condotto su 2074 pazienti tra gli anni '95-'98 ha confrontato la monochemioterapia con Carboplatino AUC6 (o l'associazione CAP) con la somministrazione di Carboplatino e Taxolo.

I risultati non hanno evidenziato nessuna differenza in termini di OS (35.4 mesi vs 36 mesi rispettivamente per il Carboplatino e il Carboplatino e Taxolo), nessuna differenza in termini di PFS (16,1 mesi vs 17,3 mesi rispettivamente per il Carboplatino e il Carboplatino e Taxolo),

Quindi ancora una volta anche all'inizio degli anni '90 la monochemioterapia con Carboplatino poteva essere considerata come una valida terapia di prima linea, considerando anche il miglior profilo di tossicità di questo farmaco.

Tra le risposte più plausibili quella che meglio spiega questi risultati differenti sembra essere dovuta al diverso braccio di controllo utilizzato: il Cisplatino da solo non sembrava potesse migliorare la sopravvivenza, pertanto lo si era utilizzato in associazione con la Ciclofosfamide, ma d'altra parte proprio l'associazione faceva sì che venissero utilizzati livelli di Cisplatino inferiori alla dose terapeutica.

Lo studio GOG 182-ICON5 (110) è uno studio a 5 bracci disegnato con l'intento di migliorare l'efficacia della chemioterapia standard attualmente utilizzata (Cisplatino e Taxani) incorporando nuovi agenti citotossici in doppiette sequenziali o in combinazioni di triplete. Tra i nuovi farmaci

utilizzati ne sono stati scelti tre: la Gemcitabina, la Doxorubicina liposomiale pegilata, e il Topotecan. Questi farmaci hanno dimostrato un'attività sia in studi di fase I sia di fase III, con modificazioni del dosaggio adeguate, tossicità maneggevole quando usati in combinazione con il Platino. I risultati ottenuti per i 5 bracci sono globalmente simili, le triplete tuttavia si sono dimostrate essere più tossiche. Il PFS era in media di 15 mesi, mentre l'OS variava dai 39 ai 42,8 mesi.

Studi pubblicati recentemente hanno rivalutato il ruolo della chemioterapia intraperitoneale; essa infatti permette di ottenere una dose intensità del farmaco più elevata dal momento che il farmaco viene direttamente introdotto nella cavità peritoneale laddove la malattia ovarica è generalmente confinata.

Albert e Markam nello studio GOG 104 hanno dimostrato un chiaro vantaggio farmacocinetico per la somministrazione intraperitoneale di Carboplatino, Cisplatino e Taxolo, consentendo di ottenere una percentuale peritoneale di farmaco 20 volte superiore per il Cisplatino e il Carboplatino e 100 volte superiore per il Taxolo. Lo studio GOG 172 (111) ha confermato il beneficio della chemioterapia intraperitoneale portando il PFS da 18 a 23 mesi e OS da 44 a 69 mesi. L'Announcement dell'NCI del Dicembre 2005 ha evidenziato come la chemioterapia intraperitoneale permette di ottenere un incremento di 12 mesi della sopravvivenza e di circa 4 anni di sopravvivenza attesa in pazienti con tumore dell'ovaio ottimamente citoridotto.

La chemioterapia può essere somministrata anche con l'intento di consolidare una risposta già ottenuta con la terapia di prima linea. Sono stati



pubblicati i dati definitivi dello studio SWOG che ha confrontato 3 vs. 12 mesi di consolidamento con Taxolo in pazienti in remissione completa di malattia dopo i tradizionali sei cicli di Carboplatino e Taxolo. Lo studio è stato interrotto precocemente allorchè una analisi ad interim pre-pianificata aveva dimostrato un vantaggio di PFS a favore del braccio con 12 mesi di trattamento. A causa di questa precoce interruzione non è stato possibile evidenziare nell'analisi definitiva una differenza significativa in termini di overall survival. Uno studio del GOG è in corso per verificare questo quesito, sebbene di recente siano stati pubblicati i dati dello studio italiano after-six, già presentati all'ASCO 2007, che non sono stati in grado di ripetere i risultati dello studio SWOG in favore del mantenimento con Taxolo. L'aggiunta del consolidamento con Taxolo non ha mostrato alcun impatto sulla prognosi delle pazienti mentre determinava una significativa tossicità, in particolare di tipo non ematologico (neurotossicità). Recentemente lo stesso gruppo italiano ha pubblicato i dati dello studio after-six2, studio di fattibilità di fase II con Taxolo settimanale come mantenimento dopo chemioterapia di I linea. In questo studio il Taxolo veniva somministrato alla dose di 60 mg/m<sup>2</sup> per 21 settimane. Gli autori concludono che lo schema è fattibile ed i dati di PFS e di overall survival sono risultati molto incoraggianti. Al momento, tuttavia, la strategia della chemioterapia di mantenimento con Taxolo dopo i sei cicli di chemioterapia non va considerata nella pratica clinica al di fuori di studi sperimentali. Fino ad oggi nessuna terapia di mantenimento si è dimostrata efficace. Cambierà questo scenario con l'introduzione di farmaci biologici?

Il tema del Taxolo settimanale è oggi uno dei più discussi nel trattamento del carcinoma dell'ovaio, dopo che all'ASCO 2008 il JGOG ha

presentato i dati preliminari dello studio di confronto tra uno schema dose dense con carboplatino ogni 21 giorni e Taxolo alla dose di 80 mg/m<sup>2</sup> settimana per 18 settimane consecutive, ed il classico schema a due farmaci con cadenza trisettimanale. Il gruppo giapponese ha osservato un significativo vantaggio di oltre 1 anno in termini di PFS a favore del braccio di trattamento contenente Taxolo settimanale. Il gruppo di Tel Aviv in una recente pubblicazione su *Gynecologic Oncology* ha valutato in uno studio di fase II la doppia somministrazione settimanale di Carboplatino e Taxolo nello stesso setting di pazienti. Questi autori suggeriscono che con la somministrazione settimanale di entrambi i farmaci è possibile ridurre la tossicità ematologica e non ematologica, mantenendo risultati di efficacia estremamente interessanti, con una PFS di 25 mesi che si confronta positivamente con i risultati del JGOG. Lo studio MITO 7 in Italia sta appunto valutando in un trial di fase III la doppia combinazione settimanale di Carboplatino e Taxolo vs la schedula classica ogni 3 settimane. Lo studio è in corso e probabilmente chiarirà in modo definitivo il quesito del trattamento settimanale di I linea nel carcinoma ovarico.

Un ultimo spunto di discussione per l'ovaio viene da un recente lavoro pubblicato sempre su *Gynecologic Oncology*, che ha valutato retrospettivamente il ruolo del saggio della farmacoresistenza sulla prognosi del carcinoma dell'ovaio. Il gruppo dell'UCLA di Los Angeles ha analizzato i dati di 377 pazienti sottoposte al saggio della extreme drug resistance; in analisi multivariata i risultati del test non erano in grado di predire come fattori prognostici indipendenti l'outcome delle pazienti con carcinoma dell'ovaio. Questo argomento è ancora oggi oggetto di discussione ed

interesse, come testimoniato dalla presenza di ben due comunicazioni orali all'ASCO di quest'anno. L'idea di poter selezionare il trattamento ottimale sulla base di un test di resistenza è ovviamente molto interessante. Ancora una volta la ricerca italiana darà un significativo contributo, con i risultati dello studio EDRA che sta valutando il ruolo di questo saggio in pazienti candidate a trattamento di I linea per carcinoma dell'ovaio. Anche in questo caso questi test non vanno utilizzati al di fuori di protocolli sperimentali.

## IL CONCETTO DI DOSE INTENSITA'

In seguito all'evidenza che la risposta di alcuni chemioterapici è, per alcuni tumori, compreso il carcinoma ovarico, dose dipendente, numerosi sono stati gli studi che hanno utilizzato un alto dosaggio di questi composti, anche a scapito di una maggiore tossicità, nella speranza di ottenere più elevate percentuali di remissioni complete patologiche, con conseguente prolungamento della sopravvivenza.

Allo scopo di migliorare le risposte al trattamento chemioterapico, utilizzando gli stessi farmaci che si sono già dimostrati attivi sul carcinoma ovarico, si è fatto strada il concetto di DOSE INTENSITA' di un trattamento, dove, con questo termine, si intende la quantità di farmaco somministrata nell'unità di tempo, che si esprime in mg/mq/settimana.

Questo, nell'intento di dimostrare che l'intensificazione della dose nell'unità di tempo poteva produrre un reale aumento delle percentuali di risposta e del tempo di sopravvivenza.

Il tempo di somministrazione del farmaco diventa, pertanto, un nuovo e importante elemento nel trattamento chemioterapico.

Le ricerche cliniche hanno, pertanto, focalizzato l'interesse sui fattori dose e tempo, alla ricerca di dosi-intensità più efficaci.

In teoria, il trattamento chemioterapico ottimale dovrebbe essere semplicemente un'espressione matematica, derivante da due costanti conosciute: dose totale ottimale e durata ottimale del trattamento.

In pratica, nessuno di questi parametri è però noto con certezza; ne risulta che la dose intensità ottimale non è conosciuta per ciascun farmaco e/o per ogni malattia.

In modelli sperimentali animali, il raggiungimento della dose intensità ottimale avviene senza la limitante della tossicità e, in numerose situazioni, la tossicità letale viene raggiunta prima.

Nell'uomo non è così semplice, in quanto la tossicità letale non può essere deliberatamente oltrepassata.

Pertanto, nell'ambito di studi clinici, la dose-intensità di un regime può essere potenziata o aumentando il dosaggio del farmaco per ogni singolo ciclo e tenendo costante l'intervallo di tempo tra cicli, o diminuendo l'intervallo di tempo tra gli stessi e mantenendo costante il dosaggio.

Ambedue le strategie aumentano i mg/mq/settimana di farmaco somministrato.

Un tumore a rapida attività proliferativa in genere risponde meglio a dosi minori di chemioterapico somministrato ad intervalli frequenti.

Se, per ottenere l'effetto dose intensità, si aumentano i dosaggi è necessario allungare gli intervalli fra i cicli.

Le due modalità descritte portano entrambe ad una medesima dose-intensità, anche se possono determinare differenti risultati in termini di risposta al trattamento.

Questi nuovi approcci dovrebbero migliorare le conoscenze relative a :

- Dose ideale totale di farmaco ( esiste una dose totale oltre la quale non ci si può attendere ulteriori benefici?)
- Durata ideale del trattamento

E' stato dimostrato che la dilazione del trattamento o la riduzione delle dosi hanno la loro importanza nel definire i risultati della terapia.

Da questo deriva il concetto di DOSE-INTENSITA' RICEVUTA, cioè la dose-intensità realmente somministrata dopo aver ridotto o dilazionato la terapia per tossicità, che si esprime sempre in mg/mq/settimana.

Il trattamento dilazionato equivale al non trattamento, cioè posticipare il tempo di assunzione del farmaco corrisponde ad una riduzione della dose del 100%, attribuendo uno stesso valore alla riduzione della dose e al tempo di rinvio.

Se con il procedere del trattamento la riduzione delle dosi e i rinvii sono numerosi, la dose-intensità di quel trattamento decresce progressivamente.

Alla fine degli anni 80 il Cisplatino rappresentava l'agente singolo più efficace per il trattamento dei tumori ovarici in stadio avanzato. L'incremento delle risposte cliniche e patologiche ottenute con la somministrazione di regimi contenenti Platino non si sono tuttavia tradotte in un miglioramento altrettanto significativo della sopravvivenza a lungo termine di queste pazienti; il trattamento è spesso infatti complicato da frequenti recidive.

Il meccanismo della resistenza , sia acquisita sia intrinseca, potrebbe essere una delle motivazioni di questi risultati.

Esistono due tipi di resistenze : quella assoluta (o irreversibile) e quella relativa . Quella irreversibile non può essere superata incrementando le dosi del farmaco quella reversibile invece può essere superata con due modalità: o aumentato le dosi o modificando le schedule di somministrazione. L'ipotesi di Skipper (112), dal punto di vista della farmacocinetica, non può essere

considerata sia realistica, a causa della complessità e della unicità di ciascun tumore, sia dal punto di vista del tasso di proliferazione cellulare, sia considerando la sensibilità intrinseca al farmaco.

Per comprendere il concetto della dose density è necessario conoscere la modalità di replicazione e crescita delle cellule tumorali, definita talvolta come curva di crescita Gompertziana. Secondo questa teoria la crescita delle cellule tumorali segue una curva di crescita matematica che può essere predetta, con una rapida crescita all'inizio che poi tende a rallentare con il tempo. Per esempio mentre un tumore è piccolo e, non è possibile diagnosticarlo con i comuni test, le sue cellule crescono molto rapidamente. Successivamente il tumore raggiunge certe dimensioni per cui i nutrienti e il supporto ematico sono insufficienti per la sua crescita e quindi la sua attività replicativa decresce (113). Le cellule sono più sensibili alla chemioterapia quando si dividono rapidamente, pertanto negli stadi iniziali, e nei tumori più piccoli sono spesso più sensibili alla chemioterapia. Questo è uno dei motivi per i quali la chirurgia cerca di rimuovere la maggior parte del tumore possibile, lasciando un piccolo numero di cellule che verranno poi sottoposte al trattamento chemioterapico. Il regime chemioterapico standard prevede una dose standard di chemioterapia somministrata ogni 3 settimane (o 4 a seconda del regime), permettendo alle cellule non tumorali di recuperare tra una dose e l'altra (ad esempio le cellule emopoietiche, quelle della mucosa orale, quelle del tratto gastrointestinale). D'altra parte questo intervallo di tre settimane tra un ciclo e l'altro permette alle cellule tumorali di dividersi e crescere rapidamente. La chemioterapia dose dense permette di ottenere la massima morte cellulare incrementando la percentuale di chemioterapia

somministrata e non incrementando il dosaggio (che è la teoria che sta alla base dei protocolli con cellule staminali). Somministrando la stessa dose di chemioterapia anziché a 3 settimane di distanza a 2 settimane, la chemioterapia può interrompere la rapida crescita cellulare. I farmaci chemioterapici interferiscono con la curva Gompertziana, colpendo la crescita delle cellule tumorali nel momento in cui le cellule tumorali iniziano a crescere rapidamente. In altre parole, la chemioterapia agisce nel momento in cui le cellule stanno decrescendo. Questo modello è stato chiamato modello di Norton-Simon, dal nome del ricercatore che per primo lo ha descritto (114, 115). D'altra parte somministrando la chemioterapia più frequentemente il numero delle cellule della linea bianca decresce rapidamente, e ciò determina effetti collaterali che possono essere anche mortali per le pazienti. Utilizzando fattori di crescita c'è la possibilità di recuperare più rapidamente le cellule della linea bianca, riducendo il numero delle infezioni. Molti studi sulle dosi dense hanno mostrato una più alta incidenza di anemia e dolori ossei (correlati all'uso di fattori di crescita) rispetto agli altri regimi, ma i regimi dose dense potrebbe ridurre la lunghezza del trattamento chemioterapico di 4-6 settimane.

Se da una parte la teoria sembra logica, nella pratica i risultati non sono così chiari. Il primo studio è stato fatto in donne affette da tumore della mammella con linfonodi positivi, che hanno ricevuto chemioterapia con Cyclophosphamide, Adriamicina e Taxolo. Le donne che hanno ricevuto un regime dose dense hanno avuto una sopravvivenza del 92% a 3 anni dopo il trattamento, versus il 90% di quelle sottoposte al trattamento chemioterapico standard. In termini di recidiva, l'82% delle donne che hanno ricevuto un regime dose



dense non hanno recidivato, confrontate con il 75% delle donne sottoposte al regime a 3 settimane. La chemioterapia dose dense si è dimostrata efficace anche in altri tumori come i linfomi e nei tumori polmonari.

L'incremento della dose o ancora meglio l'incremento della dose intensità del farmaco somministrato, viceversa, permetterebbe di eludere questo problema. Esistono però delle limitazioni che potrebbero diminuire il suo potere: la tolleranza delle pazienti a regimi più "intensi" e la qualità di vita delle stesse.

Uno studio retrospettivo che ha confrontato la dose intensità di alcuni farmaci aveva evidenziato che solo la dose intensità relativa del Cisplatino correlava in maniera significativa con il miglioramento delle risposte cliniche e della sopravvivenza globale delle pazienti.

Nel periodo in cui questo studio randomizzato è stato avviato si era ancora tuttavia alla ricerca del modo migliore di utilizzare il Cisplatino, erano in corso studi per determinare le schedule di somministrazione del farmaco più efficaci e più tollerabili e nuove vie di somministrazione del farmaco

In un'analisi retrospettiva condotta in quegli anni il Cisplatino era stato utilizzato ad una dose superiore (120 mg/mq/ciclo) rispetto all'utilizzo routinario (100 mg/mq) ma questo aveva portato ad una tossicità significativamente maggiore che spesso aveva determinato l'interruzione della somministrazione del farmaco. La neuropatia periferica e l'ototossicità erano le complicanze principali che avevano determinato la sospensione del chemioterapico in più del 50%. La gravità di questi effetti collaterali rimaneva l'ostacolo principale per la diffusione delle alte dosi del farmaco. Attualmente l'introduzione di analoghi del Cisplatino (Carboplatino) ha

permesso di ottenere una riduzione degli effetti collaterali permettendo di introdurre ulteriori schedule di dose intensità del farmaco.

L'esistenza di una relazione tra la dose intensità del farmaco e le risposte era ormai confermata da studi preclini osservazionali su modelli sperimentali di tumori sia da studi retrospettivi, anche se per altri autori questo era vero solo in un sottogruppo di pazienti (ad esempio quelle con piccolo residuo tumorale). L'obiettivo era quello di incrementare la dose intensità del cisplatino ma contemporaneamente diminuire gli effetti collaterali di un trattamento così lungo.

Il primo studio significativo sulla importanza della dose intensità fu una metanalisi condotta da Levine and Hryniuk su 33 studi che avevano l'intento di correlare la dose intensità all'outcome clinico nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio (116). Essi hanno dimostrato che esiste una correlazione staticamente significativa tra l'incremento della dose intensità del Cisplatino in termini di risposte cliniche e overall survival. Questa correlazione non esisteva per altri farmaci come l'Adriamicina e la Ciclofosfamide.

Dal momento che si è dimostrato che la dose intensità è un importante fattore che correla con l'outcome, è possibile pensare di utilizzare fattori di crescita o cellule staminali per evitare di rinviare i cicli di terapia.

Non tutti gli studi concordano però sulla reale efficacia della dose intensità.

Allan Jacobs dimostrò come in effetti la dose intensità dopo 6 cicli di chemioterapia correla con la sopravvivenza ma non con il PFI (progression free interval) (117). In questo studio Jacobs prese in considerazione però la dose cumulativa (dose somministrata dall'inizio della terapia ad un ciclo

arbitrariamente fissato). Usando questo parametro non è stato preso in considerazione l'intervallo di tempo che intercorre tra un ciclo e l'altro. La dose cumulativa potrebbe essere un parametro utile, tuttavia alcuni studi clinici randomizzati, sebbene piccoli hanno dimostrato che sottoporre le pazienti a più di 5-6 cicli di chemioterapia non migliora la sopravvivenza se confrontati con quelle pazienti sottoposte ad un minor numero di cicli.

A differenza della dose cumulativa il concetto di dose intensità prende in considerazione oltre alla dose totale somministrata l'intervallo di tempo che intercorre tra un ciclo e l'altro.

Mc Guire (118) non ha dimostrato una significativa differenza in termini di response rate e overall survival tra il regime standard (Cisplatino 50 mg/mq and Ciclofosfamide 500 mg/mq somministrati ogni 3 settimane per 8 cicli) e il regime "dose intensive" (Cisplatino 100mg/mq e Ciclofosfamide 1000 mg/mq somministrati ogni 3 settimane per 4 cicli). Nel braccio ad alte dosi, pur con una dose totale identica di farmaco somministrato al braccio standard, la dose-intensità del Cisplatino e della Ciclofosfamide poteva essere raddoppiata.

Nello studio scozzese (Scottish Gynaecological Cancer Study Group (1992)) c'era invece una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza tra i due approcci (sopravvivenza mediana nel gruppo a basse dosi di 69 mesi verso i 114 mesi del gruppo ad alte dosi). Il braccio ad alte dosi si dimostrò essere superiore anche in termini di tasso di progressione

E' possibile riconoscere un bias dal momento che in questo studio entrambi i gruppi ricevevano uno stesso numero di cicli, pertanto il braccio ad alte dosi non solo ha ricevuto una dose intensità di farmaco superiore (30 m/mq vs 16

mg/mq), ma anche un 675 di dose totale in più di Cisplatino (500mg/mq vs 300mg/mq). Pertanto non è possibile distinguere tra gli effetti della dose totale e della dose intensità che potrebbero giustificare i risultati contrastanti ottenuti dai diversi studi.

Lo studio randomizzato condotto da Kaye ha preso in considerazione due differenti dosi di cisplatino somministrate in associazione con la ciclofosfamide (50 mg/mq vs 100 mg/mq).

Questo studio fu interrotto precocemente dal momento che la differenza di sopravvivenza a 18 mesi era statisticamente significativa (73% vs 48% a favore del gruppo "alte dosi"). Le pazienti nel gruppo "alte dosi" avevano ricevuto una dose intensità 1.3 volte superiore rispetto alla dose intensità del gruppo basse dosi ed inoltre nel gruppo alte dosi la dose totale di Cisplatino somministrata era il 66% più elevata della dose somministrata nel gruppo basse dosi (600 mg/mq vs 300 mg/mq). Il limite di questo studio era connesso al fatto che il 30% delle pazienti trattate avevano la malattia in stadio precoce.

Nello studio di Kaye la superiorità del braccio "intensive" potrebbe essere correlato o all'introduzione solo di pazienti non ottimamente citoredotte o all'importanza sia della dose cumulativa totale associata alla dose intensità nel determinare la percentuale di risposte e la sopravvivenza.

In generale gli studi che si sono concentrati sulle pazienti non ottimamente citoredotte (>1 cm) hanno riportato risultati significativamente negativi in termini di miglioramento delle risposte e di sopravvivenza globale.

D'altra parte studi che si concentravano su pazienti con malattia adeguatamente debulkata hanno ottenuto migliori risposte e sopravvivenza.

Esiste un sottogruppo di pazienti , quelle con grossi residui tumorali, per il quale pur raddoppiando la dose di Cisplatino possiamo avere solo un minimo o addirittura nessuno impatto nel modificare il decorso della malattia, se si confronta con il regime a basse dosi. In presenza di grossi residui tumorali il flusso sanguigno non riesce a raggiungere in maniera adeguata il "core" tumorale, al contrario in presenza di piccoli residui tumorali gli agenti citotossici trasportati dal flusso ematico riescono a raggiungere tutto il volume tumorale.

Paradossalmente il gruppo delle pazienti che ha un minimo volume tumorale residuo sperimentano una più rapida crescita cellulare tumorale, pur tuttavia questa corrisponde ad una migliore risposta al trattamento chemioterapico dal momento che una quota maggiore di cellule stanno cicliando che sono poi quelle più suscettibili dell'effetto citotossico. Quindi si può concludere che la dose intensità del cisplatino possa influenzare il response rate e l'overall survival solo in quel gruppo di pazienti che presentano un piccolo residuo tumorale che permette un'adeguata esposizione ad dosi elevate di farmaco.

Gli studi che hanno riportato un miglioramento della sopravvivenza si sono focalizzati non solo sull'incremento della dose del farmaco somministrato ma anche sulla dose intensità, indicando che entrambi i fattori sono importanti.

Ci possono essere più spiegazioni di questi dati contrastanti:

a) la dose totale potrebbe essere importante e la dose intensità potrebbe essere inefficace su volumi tumorali grossi

b) lo stadio e il volume della malattia variano tra gli studi

c) l'incremento della dose intensità era troppo limitato per dimostrare un miglioramento nella sopravvivenza.

Gersherson 1992 nel suo studio retrospettivo ha dimostrato che la durata della terapia ( o la dose totale) potrebbero avere un impatto nel determinare il disease free interval anche se potrebbe non essere significativo in termini di overall serviva.

Esistono diverse teorie che sono state proposte per spiegare l'impossibilità di migliorare la sopravvivenza aumentando la dose intensità del farmaco somministrato.

1) Una maggiore dose intensità di un farmaco può essere più tossica e pertanto può necessitare di una sospensione del trattamento o rinvio della terapia

2) Il concetto di dose intensità potrebbe permettere di risolvere il problema della resistenza intrinseca ed estrinseca. Sfortunatamente, molti studi in vitro richiedono che la dose venga scalata di 1-3 logaritmi prima che la resistenza venga superata, Se questo è vero anche nella clinica, è impossibile che piccoli aumenti della dose intensità possano impattare in maniera significativa sulla sopravvivenza

Più recentemente sono stati proposti altri meccanismi per aumentare la dose intensità: la terapia intraperitoneale con incremento delle dosi nella cavità addominale oppure l'utilizzo di alte dosi in associazione con la somministrazione di cellule staminali.

Aumentare la dose intensità potrebbe avere senso se viene utilizzata come meccanismo per eradicare tutte le cellule tumorali chemiosensibili in modo da evitare lo sviluppo di cloni resistenti, sembrerebbe avere meno senso se il meccanismo di resistenza sia già stato avviato.

Tuttavia dagli studi più recenti non sembra che la dose intensità sia correlata con il miglioramento delle risposte e della sopravvivenza

## SCOPO DELLO STUDIO

In questo lavoro verranno presentati i risultati di uno studio prospettico randomizzato per il trattamento intensivo di prima linea del carcinoma ovarico stadio III e IV , iniziato nel maggio 1988 presso la IV Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Università di Milano attualmente ospedale San Gerardo di Monza.

Lo studio si compone di una prima istanza caratterizzata da monochemioterapia con Cisplatino a due regimi diversi di dose intensità ( dose totale uguale ma tempi di somministrazione in rapporto 2:1)

- Cisplatino 50 mg/mq/settimana per 9 settimane (schema ad alta intensità)
- Cisplatino 75 mg/mq/settimana per 6 settimane (schema tradizionale)

Tale studio ha, in primo luogo, lo scopo di rispondere al quesito se la dose intensità ottenuta con il Cisplatino a 50 mg/mq /settimana è in grado di offrire migliori risultati , rispetto alla terapia standard con cisplatino ad alte dosi, in termini di tossicità , risposte e sopravvivenza.

Infatti, anche solo a parità di efficacia, la qualità di vita della donna, la durata della terapia, e l'agibilità della monochemioterapia nei servizi oncologici minori potrebbero essere condizioni determinanti per la scelta del regime da adottare.



## **MATERIALI E METODI**

## CHIRURGIA E STADIAZIONE

Le pazienti sono state sottoposte ad un'opportuna procedura chirurgica volta ad ottenere, ogni qualvolta possibile, una citoreduzione ottimale ed una corretta stadiazione con descrizione di sede ed estensione del tumore residuo. Ciascuna paziente possiede una valutazione dello stato linfonodale di tipo chirurgico e/o strumentale .

## SELEZIONE DELLE PAZIENTI

- a) Criteri di elegibilità
  - diagnosi istologica di adenocarcinoma ovarico stadio III o IV
  
- b) criteri di esclusione
  - tumori borderline dell'ovaio
  - relapse di adenocarcinoma ovarico
  - neoplasia maligna concomitante
  - clearance della creatinina <60 ml/min e/o creatinina sierica >1.5 mg/100ml
  - precedente trattamento chemio e/o radioterapico

## TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

RANDOMIZZAZIONE REGIMI DI TRATTAMENTO

Tutte le pazienti elegibili per lo studio sono state inserite in una lista di randomizzazione stratificata per dimensioni del tumore residuo dopo la prima chirurgia ( maggiore o minore di 2 cm) e, quindi, assegnate ad uno dei due regimi di trattamento che verranno sotto descritti:

*REGIME A : P50*

Cisplatino e.v. 50 mg/mq settimanali per 9 somministrazioni (giorni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57).

La dose di Cisplatino sarà disciolta in 100 ml di NaCl e somministrata in infusione della durata di 60 minuti con uno schema di pre e post idratazione sotto riportato.

*REGIME B: P75*

Cisplatino e.v. mg/mq ogni 21 giorni per 6 somministrazioni (giorni 1, 22, 43, 64, 85, 106).

La dose di Cisplatino sarà disciolta in 250 ml di NaCl e somministrata in infusione della durata di 60 minuti con uno schema di pre e post-idratazione.

*IDRATAZIONE SCHEMA A: P50*

-Preidratazione : 1000 cc di fisiologica +4 gr di Mg solfato

-Postidratazione : per 4 ore con 1000 cc di fisiologica, 500 cc di glucosata al 5%+20 Meq di KCl

-Controllo orario della diuresi e somministrazione di furosemide (1/4 di fl), qualora la diuresi sia inferiore a 200 cc dopo la seconda ora di postidratazione

### *IDRATAZIONE SCHEMA B: P75*

-Preidratazione : dalle ore 21 del giorno precedente con 1000 cc di fisiologica + 10 Meq di KCl + 1,5 gr di Mg Solfato, 1000 cc di glucosata al 5% + 40 Meq di KCl

-Postidratazione : per 6 ore con 500 cc di glucosata al 5% + 10 Meq di KCl, 1500 cc di fisiologica + 30 Meq KCl, 1000 cc di glucosata al 5% + 20 Meq di KCl

-Controllo orario della diuresi e somministrazione di furosemide (1/4 di fl), qualora la diuresi sia inferiore a 200 cc dopo la seconda ora di postidratazione

### *SCHEMA ANTIEMETICO*

Valium 1 fl/i.m (15' prima del Plasil)

Disipal 1 fl/i.m

Ranidil 1 fl/e.v. (1 ora prima e 4 ore dopo il DDP)

Solu-Medrol 250 mg/e.v.

Plasil 0,6 fl nella preidratazione

12 fl nella postidratazione

### *MODULAZIONE DELLE DOSI*

I tempi di somministrazione vengono modificati in base al valore di piastrine e globuli bianchi del giorno della somministrazione come segue:

<b>GB</b>	<b>PTL</b>	<b>modulazione</b>
>2000	>75000	esegue trattamento
<2000	<75000	rinvio di 1 settimana

I valori dell'emocromo, piastrinemia, azotemia e creatininemia sono stati controllati settimanalmente nello schema P50 ed in quindicesima giornata e ventunesima giornata nello schema P75.

Ad ogni somministrazione di chemioterapia, le pazienti sono state seguite clinicamente per il monitoraggio di altre tossicità (nausea e vomito, mucositi, allergie, alterazioni elettrolitiche, nefrotossicità, ototossicità, neurotossicità).

## VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Alla fine della terapia le pazienti non valutabili clinicamente sono state sottoposte a second look chirurgico e valutate secondo i seguenti criteri:

1. *RISPOSTA COMPLETA PATOLOGICA* : scomparsa di malattia sia macro che microscopica , washing negativo
2. *RISPOSTA PARZIALE MICROSCOPICA*: presenza di sola positività delle biopsie random o del washing (localizzata o diffusa)
3. *RISPOSTA MACROSCOPICA* : diminuzione > del 50% delle dimensioni del tumore senza che compaiono nuove lesioni (localizzata o diffusa)
4. *MALATTIA STABILE* diminuzione < 50% o aumento <25% delle dimensioni del tumore senza che compaiono nuove lesioni
5. *PROGRESSIONE* aumento >25% delle dimensioni del tumore o presenza di nuove lesioni

## **RISULTATI**

## DESCRIZIONE DELLE PAZIENTI

La randomizzazione delle pazienti è iniziata nel novembre del 1988 e si è conclusa nel febbraio del 1992.

Complessivamente sono state randomizzate 290 pazienti.

Tuttavia 5 di queste pazienti sono state considerate non elegibili perché 4 di queste avevano una diagnosi istologica diversa dal carcinoma ovarico (2 si erano dimostrati essere tumori gastrici e due tumori intestinali); una paziente invece ha rifiutato il trattamento chemioterapico.

Le paziente elegibili sono state complessivamente 285 di cui 146 nel braccio ricevente 50 mg/mq ogni settimana per 9 settimane (Pw) e 139 nel braccio ricevente 75 mg/mq/21 giorni per 6 cicli (Pst).

La randomizzazione è stratificata per dimensioni del tumore residuo dopo la prima chirurgia, come evidenziato dalla tabella che segue.

	Pw	Pst
TR < 2 cm	46	45
TR > 2 cm	100	94

La seguente tabella, invece, descrive le caratteristiche delle pazienti nei due gruppi

I fattori prognostici più importanti sono egualmente distribuiti nelle due popolazione.



**Tabella 1. Caratteristiche delle pazienti**

	P <sub>w</sub> (n: 146)		P <sub>st</sub> (n: 139)	
	n	%	n	%
<b>Età (anni)</b>				
Mediana	57		58	
Range	27		27	
	86		78	
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>				
Mediana	1,6		1,6	
Range	1,0		1,2	
	1,9		2,0	
<b>PS</b>				
0	121	83	121	87
1	18	12	12	9
2	7	5	6	4
<b>Stadio FIGO</b>				
IIIA	7	5	5	4
IIIB	10	7	12	9
IIIC	104	71	100	72
IV	25	17	22	16
<b>Istotipo</b>				
Sieroso	92	63	89	64
Mucinoso	9	6	7	7
Edometriode	18	12	10	3
Cellule chiare	4	3	4	5
Indifferenziato	10	7	20	3
Misto	7	5	4	14
Sconosciuto	6	4	5	4
<b>Grado</b>				
1	5	3	7	5
2	36	25	34	24
3	91	62	85	61
Sconosciuto	14	10	13	9
<b>Tumore residuo</b>				
< 1 cm	31	21	37	27
> 1 cm	102	70	91	65
Sconosciuto	13	9	11	8

L'età media è sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi: l'età media delle paziente è di 56 anni per le pazienti nel braccio P50, con un range compreso tra 27 e 86 anni e di 57 anni (range 27-78) per le pazienti del braccio P75.

La maggior parte delle pazienti in entrambi i bracci presentavano al momento della randomizzazione buone condizioni generali (PS=0 nell'83% delle pazienti del braccio del P50 e nell'87% delle pazienti nel braccio P75).

Lo stadio più frequentemente rappresentato è stato il IIIC (71% nel gruppo del P50 e 72% nel gruppo P75), confermando ancora una volta l'omogeneità della distribuzione delle pazienti. I tumori sierosi sono stati quelli maggiormente rappresentati (rispettivamente nel 63% e nel 64%). Distribuzione sovrapponibile anche per quanto riguarda il grado di differenziazione; i tumori meno differenziati hanno rappresentato circa il 60% in entrambi i bracci, seguiti dai gradi 2 e gradi 1.

La maggior parte delle pazienti è stata sottoposta a chirurgia primaria, solo cinque pazienti nel gruppo del P50 e 2 pazienti nel gruppo del P75 sono state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante.

Per ciascuna paziente veniva fatta un'attenta descrizione della distribuzione del tumore al momento dell'apertura dell'addome e del residuo tumorale al termine della procedura chirurgica. Per stadiazione ottimale si intendeva la possibilità di eseguire un'isteroannessiectomia bilaterale, l'omentectomia, l'appendicectomia e la valutazione dello stato linfonodale; tuttavia una stadiazione ottimale, sebbene distribuita in maniera omogenea tra i due gruppi, è stata possibile solo nel 45% delle pazienti nel gruppo del P50 e nel 44% delle pazienti nel braccio P75. Nel 40% del gruppo P50 e nel 43% del gruppo P75 la stadiazione non è stata adeguata (ad esempio è stato asportato solo un annesso, non è stato valutato l'omento etc).

Altre volte, invece, a causa della massiva estensione del tumore si è proceduto solo all'esecuzione di biopsie con l'intento di ottenere una diagnosi istologica di tumore ovarico, questo evento si è verificato nel 12% dei casi in entrambi i bracci di trattamento.

## FATTIBILITÀ E TOSSICITÀ DELLA CHEMIOTERAPIA

### FATTIBILITÀ

Le pazienti valutabili per la tossicità nel braccio del P50 sono state 142, dal momento che in questo gruppo per 4 pazienti non sono disponibili i dati relativi alla trattamento chemioterapico.

La media del numero dei cicli eseguiti dalle pazienti nel braccio P50 è stato di 9 (range 1-9) mentre nel braccio del P75 è stata di 6, come pianificato.

Il rinvio della chemioterapia si è reso necessario nel 38% (n=54) delle pazienti del braccio P50. Il 4% delle pazienti (n=5) ha ricevuto il farmaco ad una dose ridotta, per 13 pazienti (9%), invece, è stato necessario sospendere il trattamento chemioterapico ( 9 pazienti per tossicità e 4 pazienti per progressione di malattia).

Nel braccio P75 la chemioterapia è stata rinviata in 45 pazienti (33%). Nel corso del trattamento chemioterapico 7 (5%) donne hanno ricevuto il farmaco a dosi ridotte. In 14 pazienti (10%) si è resa necessaria la sospensione della terapia: in 6 pazienti per tossicità e in 8 pazienti per progressione di malattia.

## TOSSICITA'

La tossicità ematologica e non ematologica è stata valutata in entrambi i bracci ed è risultata essere sostanzialmente sovrapponibile. L'anemia è stata la tossicità ematologica più rappresentata sia nel braccio P50 sia nel braccio P75 ( 78% nel braccio dose dense e nel 72% nel braccio P75,  $p=0,238$ ).

La leucopenia ha complicato il trattamento soprattutto nel braccio sperimentale (tutti i gradi, 65% vs 46%  $p=0,001$ ), mentre la trombocitopenia è risultata essere in modo significativo più frequente nel braccio P50 ( 37% vs 21%  $p=0,003$ ).

La tossicità ematologia di grado 3 e 4, registrata in entrambi i regimi di trattamento, può essere considerata trascurabile per entrambi.

La tossicità ematologica di grado 3 e 4 è sovrapponibile per entrambi i bracci se si considera l'anemia e la trombocitopenia, è da evidenziare invece come la leucopenia grado 3 e 4 abbia complicato in maniera statisticamente significativa il trattamento delle pazienti del braccio sperimentale (9% vs 3%,  $P=0,02$ ).

Tossicità ematologica in entrambi i bracci di trattamento

Tossicità	P <sub>w</sub> (n: 146)		P <sub>st</sub> (n: 139)		p
	No.	%	No.	%	
Anemia	114	78	98	71	0,138
Leucopenia	96	65	63	45	0,001
Trombocitopenia	53	37	28	20	0,002

Tossicità ematologica di grado 3 e 4 in entrambi i bracci di trattamento

Tossicità	P <sub>w</sub> (n: 146)		P <sub>st</sub> (n: 139)		p
	No.	%	No.	%	
Anemia	11	8	5	4	0,13
Leucopenia	13	9	4	3	0,03
Trombocitopenia	3	2	0	0	0,08

Per quanto concerne gli effetti tossici del farmaco, con gli schemi di idratazione adottati, si sono verificati solo 3 casi di sospensione del trattamento per nefrotossicità (1 nel braccio P50 e 2 nel braccio P75).

Fenomeni di neuropatia periferica G1 e G2 si sono verificati nel 12% dei casi del braccio P50 e nel 10% dei casi del P75, mentre non ci sono stati casi di neuropatia periferica di grado elevato in entrambi i bracci. Quasi tutte le pazienti hanno presentato tossicità gastrointestinale, soprattutto a partire dal secondo e terzo ciclo; essa si è manifestata con nausea, vomito ed anoressia ma in genere di lieve entità.

Una significativa alterazione della funzionalità epatica (bilirubina G3 e G4) si è verificata esclusivamente nel braccio sperimentale.

**Tossicità non ematologica in entrambi i bracci di trattamento**

Tossicità	P <sub>w</sub> (n: 146)				P <sub>st</sub> (n: 139)				p
	Grado 1 - 2		Grado 3 - 4		Grado 1 - 2		Grado 3 - 4		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Nefrotossicità	5	4	1	1	9	6	2	1	0,20
Cardiotossicità	6	4	0	0	2	1	0	0	0,22
Epatotossicità (GPT)	11	8	6	4	9	7	0	0	0,11
Epatotossicità (Bilirubina)	6	4	3	2	1	1	0	0	0,01
Ototossicità	17	12	0	0	8	6	0	0	0,066
Neurotossicità	17	12	1	1	14	10	0	0	0,59
Mucosite	8	6	0	0	10	7	0	0	0,59
Cistite	10	7	0	0	6	4	1	1	0,48
Nausea	71	49	36	25	69	50	26	19	0,36
Alopecia	9	6	1	1	12	9	0	0	0,62

<sup>a</sup> Differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento (p < 0,01)

## DOSE INTENSITA'

Complessivamente la dose totale di Cisplatino ricevuto dalle pazienti in entrambi i bracci è stata di 440 mg.

La dose intensità pianificata è di 450 mg ed è stata raggiunta in entrambi i bracci (mediana di 45 nel braccio P50 e di 23 mg/mq/settimana nel braccio P75)

### Riduzione di dose, rinvii e dose intensità nei due bracci

	P <sub>w</sub>	P <sub>st</sub>
Dose totale prevista (mg/m <sup>2</sup> )	450	450
Dose totale somministrata (mg/m <sup>2</sup> )		
Mediana	439	440
Range	48 - 560	73 - 494
Numero di cicli programmati	9	6
Numero di cicli somministrati		
Mediana	9	6
Range	1 - 9	1 - 6
Rinvii della chemioterapia		
N (%)	54 (38%)	49 (35%)
Riduzioni di dose		
N (%)	5 (4%)	8 (6%)
Dose-intensità prevista (mg/m <sup>2</sup> /week)	50	25
Dose-intensità effettiva (mg/m <sup>2</sup> /week)		
Media	45,3	23,0
Range	23,3 - 56,8	13,8 - 27,6



In ambedue i trattamenti la dose intensità effettivamente ricevuta si è avvicinata molto a quella ideale.

Questo dato ha soddisfatto le nostre aspettative in termini di tossicità e, quindi, di fattibilità del trattamento stesso.

Se per la modalità standard di somministrazione del Cisplatino tali risultati erano attesi, per la strategia terapeutica intensiva, sono, senza dubbio incoraggianti.

Verrà analizzato, in seguito, se questa gestione terapeutica intensiva di prima istanza avrà dato risultati positivi anche in termini di aumento del tasso di risposte complete.

## RISPOSTE AL TRATTAMENTO

Il numero delle pazienti valutabili per la risposta al trattamento è di 285, di cui:

- 146 pazienti nel braccio P50
- 139 pazienti nel braccio P75

La sottostante tabella riassume il tipo e il numero di risposte ottenute per ciascun braccio.

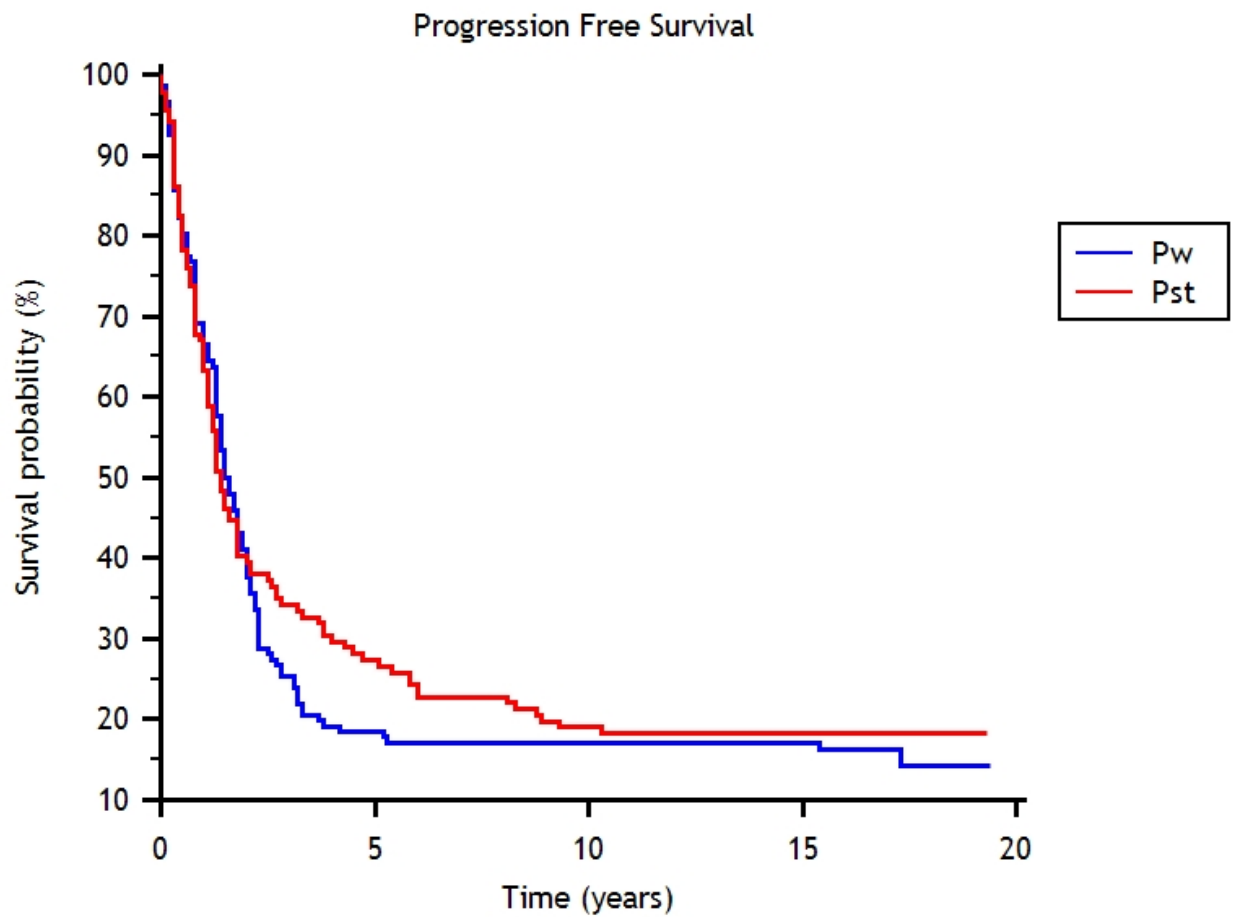
### Clinical and Pathological Response to Pw and Pst

	P50 (n: 146)		P75 (n: 139)	
	n	%	n	%
Complete Response	47	32	51	36
Pathological	36	24	43	31
Clinical	11	7	7	7
Partial Response	76	52	56	40
Pathological	64	44	47	34
Clinical	12	8	8	6
Stable Disease	18	13	15	11
Pathological	10	7	8	6
Clinical	9	6	6	5
Progressive Disease	5	4	18	13

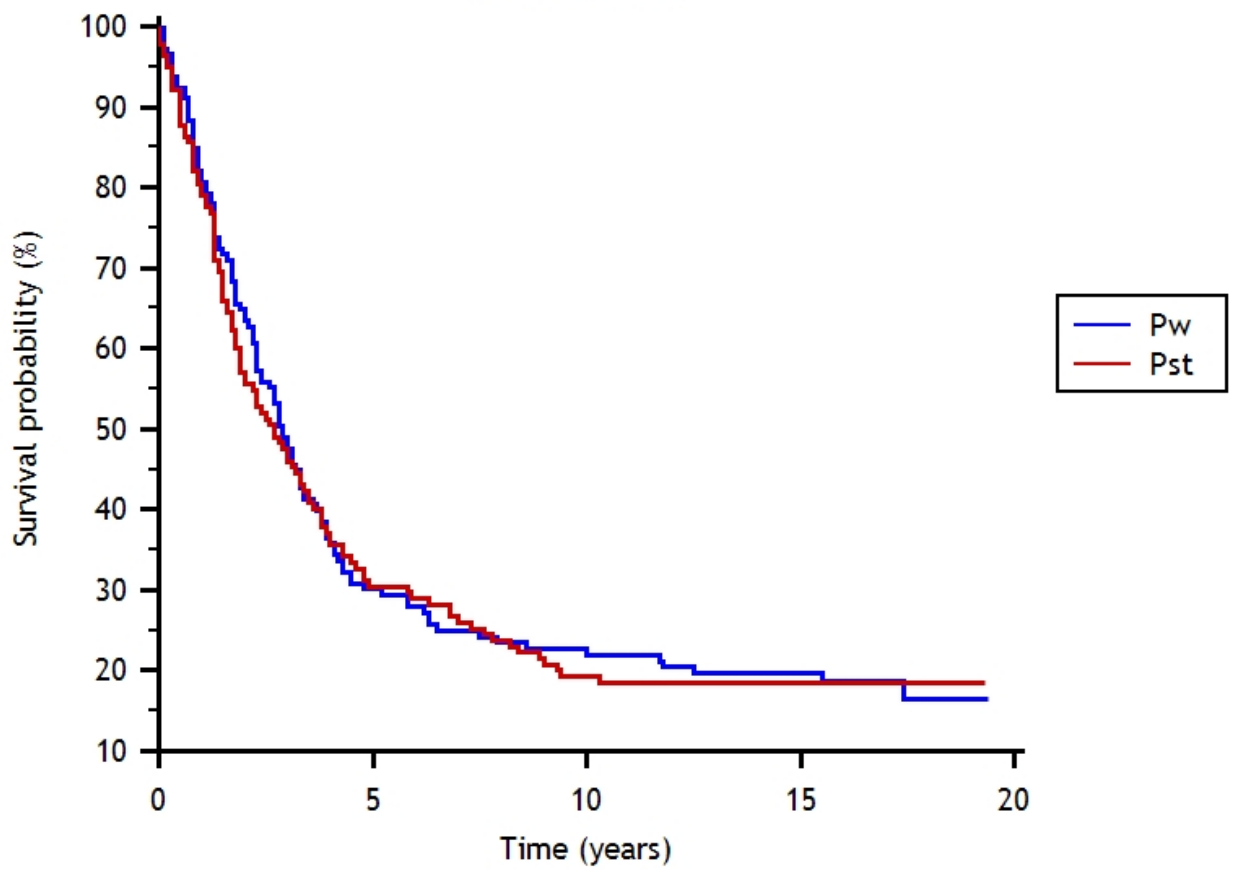
Da questa prima proiezione riassuntiva dei risultati, è già possibile evidenziare come il trattamento intensivo non abbia dato risultati migliori in termini di risposte complete chirurgiche rispetto a quello tradizionale (24% vs 31%).

E' però presente nel trattamento settimanale un buon numero di risposte parziali (52% vs 40%).

Il follow up mediano è stato di circa 18 anni. Non ci sono state differenze tra i due bracci di trattamento né in termini di PFS (18 mesi nel braccio del P50, 17 mesi nel braccio del P75) né in termini di OS (34.5 mesi nel braccio P50, 32 mesi nel braccio P75, HR 0.9792,p:0.87)



Overall Survival



## **DISCUSSIONE**

Dopo circa 35 anni trascorsi dal primo trial di fase II con Cisplatino nel trattamento del carcinoma ovarico, si sono succeduti numerosi studi in cui tale farmaco è stato associato, in diverse combinazioni e dosi, ad altri chemioterapici. Sebbene attualmente il trattamento standard nel carcinoma ovarico stadio avanzato sia rappresentato dalla combinazione di Carboplatino e Paclitaxel, non è tuttavia mai stato dimostrato in modo univoco una chiara superiorità del regime a più farmaci, in quanto i diversi trattamenti polichemioterapici, pur incrementando il tasso di risposte, non migliorano la sopravvivenza. Mancando queste evidenze alla fine degli anni 80 si è voluto intraprendere questo studio utilizzando il Cisplatino (farmaco che fino a quel momento aveva dato i risultati migliori) in monochemioterapia per capire se modificando il suo regime di somministrazione si potessero ottenere risultati migliori in termini di PFS e OS.

Il tumore ovarico in stadio avanzato (stadio III e IV) rappresenta ancora una sfida dal momento che solo occasionalmente è curabile al momento della prima diagnosi e per lo più incurabile al momento della sua recidiva.

Il trattamento standard di prima linea del tumore ovarico è rappresentato da trattamenti contenenti platino (cisplatino e carboplatino) in combinazione con i taxani (paclitaxel o docetaxel) somministrati ogni 3 settimane per 6 cicli.

Le pazienti ottimamente citoridotte presentano un PFS mediano di 22 mesi e una sopravvivenza mediana di 55 mesi, invece per le pazienti con TR>1 cm hanno una sopravvivenza mediana di soli 18 mesi e una sopravvivenza di 36 mesi. Numerosi sono stati i metodi utilizzati con l'intento di migliorare la sopravvivenza di queste pazienti, la maggior parte però sono risultati

fallimentari: da una parte l'utilizzo di nuovi farmaci somministrati per via ev, nuove schedule, nuove modalità di somministrazioni (chemioterapia intraperitoneale), nuovi agenti biologici (inibitori dell'angiogenesi) e non da ultimo la dose intensità.

Il concetto di dose intensità è in realtà un concetto già da tempo dibattuto. Levin e Hryniuk sono considerati i pionieri di questo argomento dal momento che, nel 1987, pubblicarono un articolo dal titolo "Dose intensity Analysis of chemotherapy regimens in ovarian cancer" (119).

Questa analisi retrospettiva della relazione tra l'outcome e la dose intensità nei tumori epiteliali dell'ovaio aveva suggerito che la dose intensità del Cisplatino era il principale determinante della sopravvivenza. Questa correlazione non sembrava invece essere significativa per altri due farmaci: la ciclofosfamide e la doxorubicina.

Questa osservazione ha dato il via alla pubblicazione di un susseguirsi di studi volti a valutare la correlazione tra dose intensità di uno o più farmaci e la sopravvivenza. I dati pubblicati tuttavia non hanno permesso di giungere ad una conclusione univoca, in quanto molto discordanti tra loro.

Il nostro studio si colloca temporalmente agli inizi degli anni '90 quando ancora era dibattuto il ruolo della dose intensità del platino come possibile strategia per migliorare la sopravvivenza delle pazienti affette da tumore dell'ovaio.

Tra gli studi più importanti ricordiamo lo studio di Kaye che nel 1992, pochi anni prima della fine del nostro studio, conclude che la dose intensità influenza significativamente la prognosi quando la dose totale di farmaco è duplicata (120).

Tale dato non è stato confermato da uno studio successivo di McGuire che non ha dimostrato un significativo effetto della dose intensità sulla sopravvivenza. Negli anni successivi sono stati pubblicati numerosi studi sul ruolo dell'aumento della dose intensità nel platino nel trattamento del carcinoma ovarico, e la maggior parte di essi è giunto a conclusioni negative (121-130). Nel 2007 infine Mobus ha posto quello che è stato definito "l'ultimo chiodo alla bara della dose intensità", concludendo che l'aumento della dose intensità degli agenti citotossici nel tumore ovarico è una strategia che è fallita nel tentativo di migliorare la sopravvivenza se confrontata con la chemioterapia convenzionale dei due farmaci classici Carboplatino e Paclitaxel (131).

Recentemente è stato però pubblicato da un gruppo giapponese uno trial clinico (132) che confrontava lo schema classico trisettimanale (CBDCA AUC6, Paclitaxel 180 mg/m<sup>2</sup>) con un regime in cui la somministrazione del Carboplatino era una volta ogni tre settimane, mentre il Taxolo (80 mg/m<sup>2</sup>) veniva somministrato ogni settimana. I risultati ottenuti sono incoraggianti dal momento che, nonostante il braccio sperimentale fosse gravato da una maggiore tossicità ematologica, la PFS è risultata statisticamente migliore (28 vs 17 mesi, p = 0.0015).

Nel nostro studio randomizzato il confronto è stato fatto tra la somministrazione standard del Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> ogni 21 giorni per 6 cicli) e la somministrazione intensiva del Cisplatino (dose dense) che prevedeva la somministrazione della stessa dose totale di farmaco (450 mg/m<sup>2</sup>) ma in un tempo ridotto (ogni settimane per 9 cicli) utilizzando una dose di farmaco per ciclo inferiore (50 mg/m<sup>2</sup>).



I risultati ottenuti dal nostro trial mettono in evidenza, prima di tutto, il fatto che è possibile somministrare il platino con una dose intensità doppia rispetto a quella comunemente usata senza peggiorare in modo significativo la tossicità della chemioterapia. Infatti, nonostante un lieve aumento della tossicità ematologica, la somministrazione settimanale non ha causato un numero di rinvii della chemioterapia significativamente superiore, né c'è stata la necessità di diminuire la dose di farmaco somministrata. In effetti sia la quantità di farmaco realmente somministrata alle pazienti sia la dose-intensità effettiva raggiunta nei due bracci di trattamento si sono discostati di molto dai valori attesi.

Dal punto di vista dell'efficacia non abbiamo registrato differenze significative tra i due schemi di somministrazione del platino.

Dal punto di vista dei tassi di risposta bisogna notare che la maggior parte delle pazienti (110/146 nel braccio sperimentale e 98/139 in quello standard) sono state sottoposte a chirurgia di II look, laparoscopica o laparotomica. Tale procedura consente di valutare in modo approfondito la presenza di eventuali residui neoplastici di dimensioni inferiori al potere di risoluzione degli esami radiologici a disposizione. Il tasso di risposta globale (CR + PR) è risultato 84% e 77%. Nel braccio sperimentale e standard, rispettivamente. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa (p: 0.12).

Infine, uno dei punti di forza del nostro trial è quello di avere una sorveglianza mediana di 18 anni. Questo consente di valutare non il tasso di mortalità a 5 o al massimo a 10 anni, come comunemente riportato dai lavori presenti in letteratura, ma di analizzare una sopravvivenza definibile reale. In questo senso il tempo libero da progressione di malattia è risultata simile nei

due bracci di trattamento (18 e 17 mesi nel braccio standard e settimanale rispettivamente).

Anche la mediana di sopravvivenza globale non è risultata differente nei due gruppi, essendo di 35 mesi per le pazineti che hanno ricevuto la terapia trisettimanale e 32 mesi per quelle che hanno ricevuto il trattamento sperimentale.

La prima osservazione che emerge dall'analisi dei risultati del nostro trial è che, nel confronto con i dati di sopravvivenza riportati da un recente studio randomizzato che studia l'utilizzo di tre farmaci nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico (ICON5), appare evidente che il platino a distanza di più di 20 anni dalla sua introduzione in clinica rimane il cardine del trattamento farmacologico del carcinoma ovarico.

Il tempo libero da progressione/recidiva, che probabilmente è l'indicatore più significativo per valutare l'efficacia della prima chemioterapia, nei due trial è infatti molto simile. La disponibilità di un maggior numero di farmaci per la seconda linea chemioterapica, il miglioramento delle terapie di supporto alla chemioterapia e la maggior percentuale di paziente con piccolo tumore residuo dopo la prima chirurgia incidono probabilmente sul miglioramento della sopravvivenza globale riportata nello studio ICON5.

Possiamo ragionevolmente pensare, a partire dai risultati di questo studio randomizzato e dai dati presenti in letteratura, che l'aumento di due volte della dose intensità del platino sia ben tollerato dalle pazienti, ma che il cambiamento di schema di somministrazione non porti reali vantaggi alla paziente. È possibile che sia possibile ottenere migliori risultati aumentando in maniera significativa la dose totale di cisplatino somministrato alle

pazienti, come suggerito da alcuni dati in vitro. Tale strategia terapeutica, tuttavia, nell'uomo porta ad un aumento significativo dei rinvii della chemioterapia e della necessità di riduzioni di dose.

Il miglioramento della sopravvivenza osservato da Katsumata e colleghi è quindi, probabilmente, farmaco-specifico, cioè legato alla somministrazione frazionata del taxolo. È stato in effetti suggerito che il dosaggio settimanale di paclitaxel possa aumentare le sue proprietà anti-angiogenetiche.

Una ulteriore importante informazione per stabilire il ruolo della dose-intensità nel trattamento del carcinoma ovarico sarà costituita dai risultati dello studio MITO 7, che si propone di confrontare la somministrazione del Carboplatino AUC6 al giorno 1 e 21 in associazione al Paclitaxel 175mg/mq sempre al giorno 1 e 21 vs il braccio sperimentale che prevede la somministrazione del Carboplatino AUC2 giorno 1,8,15,21 associato al Paclitaxel 60 mg/mq giorno 1,8,15,21. In entrambi i bracci sono previsti 6 cicli di trattamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Jekmal A, Siegel R, Ward E, et al.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:71-96
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. 2000. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 50: 7-33
3. Kliewer EV, Smith KR. 1995. Ovarian cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4: 453-458
4. Yancik R. 1993. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality [Review]. *Cancer* 71(2 Suppl): 517-523
5. Boyd J, Rubin SC. 1997. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications [Review]. *Gynecol Oncol* 64: 196-206
6. Goldberg JM, Piver MS, Jishi MF, Blumenson L. 1997. Age at onset of ovarian cancer in women with a strong family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 66: 3-9
7. Hartge P, Whittemore AS, Itnyre J, et al. 1994. Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. *Obstet Gynecol* 84: 760-764
8. Lynch HT, Smyrk T. 1996. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review [Review]. *Cancer* 78: 1149-1167
9. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. 1998. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 16: 2417-2425
10. Szabo CI, King MC. 1997. Population genetics of BRCA1 and BRCA2 [editorial]. *Am J Hum Genet* 60: 1013-1020
11. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, et al. 1998. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 178: 670-677
12. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. 1997. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 60: 1059-1067
13. Lu KH, Cramer DW, Muto MG, et al. 1999. A population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in Jewish women with epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 93: 34-37
14. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. 1997. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New Engl J Med* 336: 1401-1408

15. Ford D, Easton DF, Peto J. 1995. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 57: 1457-1462
16. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. 1997. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 60: 496-504
17. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. 1994. Risk of cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Lancet* 343(8899): 692-695
18. Ford D, Easton DP, Stratton M, et al. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 62: 676-689
19. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. 1995. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 64: 430-433
20. Statement of the American Society of Clinical Oncology. 1996. genetic testing for cancer susceptibility. Adopted February 20, 1996. *J Clin Oncol* 14: 1730-1740
21. Burke W, Daly M, Garber J, et al. 1997. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277: 997-1003
22. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, et al. 1982. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 2(8302): 795-797
23. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. 1993. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 71: 2751-2755
24. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, et al. 1999. Prophylactic oophorectomies in women at high risk for ovarian cancer [Abstract]. In *Proceedings of the Society for Gynecologic Oncology Abstract* 30
25. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, et al. 1996. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst* 88: 1810-1820
26. Purdie D, Green A, Bain C, et al. 1995. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. *Int J Cancer* 62: 678-684

27. Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, et al. 1991. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and menopause. *Int J Cancer* 49: 57-60
28. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. 1991. Pooled analysis of 3 European case-control studies. I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 49: 50-56
29. Bristow RE, Karlan BY. 1996. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk [Review]. *Fertil Steril* 66: 499-507
30. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, et al. 1992. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 136: 1184-1203
31. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J, et al. 1992. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. *Am J Epidemiol* 136: 1204-1211
32. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. 1994. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New Engl J Med* 331: 771-776
33. Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, et al. 1999. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 81: 351-356
34. Doll R, Gray R, Hafner B, et al. 1980. Mortality in relation to smoking: 22 years' observations on female British doctors. *Br Med J* 280(6219): 967-971.
35. Pettersson F, Fotiou S, Einhorn N, Silfversward C. 1985. Cohort study of the long-term effect of irradiation for carcinoma of the uterine cervix. Second primary malignancies in the pelvic organs in women irradiated for cervical carcinoma at Radiumhemmet 1914-1965. *Acta Radiol Oncol* 24: 145-151
36. Harlow BL, Cramer DW, Baron JA, et al. 1998. Psychotropic medication use and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 697-702
37. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, Scully RE. 1983. Mumps, menarche, menopause, and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 147: 1-6
38. Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. 1996. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: a follow-up study of older women. *Epidemiol* 7: 38-45
39. Risch HA, Jain M, Marrett LD, Howe GR. 1994. Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). *Cancer Causes Control* 5: 540-548

40. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. 1984. Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 33: 559-562
41. Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, et al. 1982. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 68: 95-98
42. Risch HA, Howe GR. 1995. Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Bio Prev* 4: 447-451
43. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, et al. 1996. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 88(4 Pt 1): 554-559
44. Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. 1997. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 176: 572-579
45. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. 1994. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 140: 585-597
46. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. 1995. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 76: 284-290
47. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, et al. 1994. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 344(8932): 1250-1254
48. Rosenblatt KA, Thomas DB. 1993. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol* 22: 192-197
49. Schlesselman JJ. 1995. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 85(5 Pt 1): 793-801
50. Gross TP, Schlesselman JJ. 1994. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 83: 419-424
51. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, et al. 1991. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 49: 61-65
52. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. 1998. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *New Engl J Med* 339: 424-428
53. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, et al. 1998. Over-the-counter analgesics and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 351(9096): 104-107
54. De Palo G, Veronesi U, Camerini T, et al. 1995. Can fenretinide protect women against ovarian cancer? [letter]. *J Natl Cancer Inst* 87: 146-147
55. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. 1993. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 270: 2813-2818



56. Miracle-McMahill HL, Calle EE, Kosinski AS, et al. 1997. Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 145: 349-357
57. Scully RE, Young RH, Clement PB, eds. 1998. Tumors of the ovary, fallopian tube, and broad ligament. 3rd series. Fascicle 23. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology
58. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. 1996. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 144: 363-372
59. Horn-Ross PL, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. 1992. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 U.S. case-control studies. VI. Nonepithelial cancers among adults. *Epidemiol* 3: 490-495
60. Fathalla MF. 1971. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 2(7716): 163
61. Bernal A, Mendez-Moran L, Fajardo-Gutierrez A, et al. 1995. Univariate and multivariate analysis of risk factors for ovarian cancer: case-control study, Mexico City. *Arch Med Res* 26: 245-249
62. Cramer DW, Welch WR. 1983. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 71: 717-721
63. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, et al. 1995. Serum gonadotropins and steroid hormones in the development of ovarian cancer. *JAMA* 274: 1926-1930
64. Parmley TH, Woodruff JD. 1974. The ovarian mesothelioma. *Am J Obstet Gynecol* 120: 234-241
65. Jacobs IJ, Kohler MF, Wiseman RW, et al. 1992. Clonal origin of epithelial ovarian carcinoma: analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation, and X-chromosome inactivation. *J Natl Cancer Inst* 84: 1793-1798
66. Schorge JD, Muto MG, Welch WR, et al. 1998. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *J Natl Cancer Inst* 90: 841-845
67. Enomoto T, Weghorst CM, Inoue M, et al. 1991. K-ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the ovary. *Am J Pathol* 139: 777-785
68. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, et al. 1990. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 50: 4087-4091

69. Zhang XY, Pettengell R, Nasiri N, et al. 1999. Characteristics and growth patterns of human peritoneal mesothelial cells: comparison between advanced epithelial ovarian cancer and non-ovarian cancer sources. *J Soc Gynecol Invest* 6: 333-340
70. Bristow RE, Baldwin RL, Yamada SD, et al. 1999. Altered expression of transforming growth factor-beta ligands and receptors in primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer* 85: 658-668
71. Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, et al. 1998. Cytokine production profiles in the peritoneal fluid of patients with malignant or benign ovarian tumors. *Cancer* 83: 788-796
72. Knudson Jr AG. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA* 68: 820-823
73. Scully R, Chen J, Plug A, et al. 1997. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 88: 265-275
74. Okamoto A, Sameshima Y, Yokoyama S, et al. 1991. Frequent allelic losses and mutations of the p53 gene in human ovarian cancer. *Cancer Res* 51: 5171-5176
75. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, et al. 1991. Overexpression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 51: 2979-2984
76. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, et al. 1993. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer* 72: 3007-3011
77. Trimble EL, Kosary CA, Cornelison TL, et al. 1999. Improved survival for women with ovarian cancer [Abstract]. In *Proceedings of the Society for Gynecologic Oncology Abstract* 136
78. van Nagell Jr JR, Higgins RV, Donaldson ES, et al. 1990. Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. *Cancer* 65: 573-577
79. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al. 1993. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1748-1751
80. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. 1999. Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet* 353(9160): 1207-1210
81. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. 1995. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13: 2752-2756
82. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. 1998. Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J Epidemiol Biostat* 3: 75-102

83. Silverberg SG. 1989. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma [Review]. *Current Topics Pathol* 78: 85-109
84. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, et al. 1993. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 169: 40-52
85. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, et al. 1998. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol. *Cancer* 82: 159-167
86. Dittrich C, Dittrich E, Sevelde P, et al. 1991. Clonogenic growth in vitro: an independent biologic prognostic factor in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 9: 381-388.
87. Rubin SC, Finstad CL, Wong GY, et al. 1993. Prognostic significance of HER-2/neu expression in advanced epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 168(1 Pt 1): 162-169.
88. Kohler MF, Kerns BJM, Humphrey PA, et al. 1993. Mutation and overexpression of p53 in early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 81: 643-650.
89. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. 1996. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *New Engl J Med* 335: 1413-1416.
90. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, Olsson H. 1998. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 16: 397-404
91. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al. 1993. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 71(2 Suppl&rdpar;: 606-614.
92. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. 1991. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9: 1138-1150
93. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. 1999. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 72: 93-99.
94. Eisenkopp SM, Friedman RL, Wang HJ. 1998. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 69: 103-108.

95. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. 1994. 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* 170: 974-980.
96. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, et al. 1999. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage epithelial ovarian III cancer [Abstract]. In *Proceedings of the Society of Gynecologic Oncologists Abstract* 42
97. Nagele F, Petru E, Medl M, et al. 1995. Preoperative CA-125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 86: 259-264.
98. Mogensen O. 1992. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 44: 207-212
99. Frasci G, Conforti S, Zullo F, et al. 1996. A risk model for ovarian carcinoma patients using CA 125: time to normalization renders second-look laparotomy redundant. *Cancer* 77: 1122-1130
100. Creasman WT, Gall S, Bundy BN, et al. 1989. Second-look laparotomy in the patient with minimal residual stage III ovarian cancer (a Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol* 35: 378-382
101. Berek JS. 1994. Epithelial ovarian cancer. In: Berek JS , Hacker NF , eds. *Practical gynecologic oncology*. Baltimore: William & Wilkins. p 327-376
102. Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al. 1999. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 93: 21-24.
103. Aletti GD, Cliby WA. Importance of surgical aggressiveness in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2006 May 20;24(15):2397
104. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006 Nov;103(2):559-64.
105. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian

carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jan 15;95(2):113-25.

106. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. *International Collaborative Ovarian Neoplasm Study Lancet.* 1998 Nov 14;352(9140):1571-6.
107. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results *J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):699-708.
108. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):106-15.
109. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group, Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial, *Lancet* 360 (2002), pp. 505-515.
110. Copeland LJ, Bookman M, Trimble E; Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. Clinical trials of newer regimens for treating ovarian cancer: the rationale for Gynecologic Oncology Group Protocol GOG 182-ICON5. *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2 Pt 2):S1-7.
111. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26;335(26):1950-5.
112. Skipper HE. Laboratory models: some historical perspectives. *Cancer Treat Rep* 1986;70:3-7

113. Norton L, Simon R, Brereton JD et al. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature* 1976;264:542-5
114. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res* 1988;48:7067-71
115. Norton L. Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *Oncologist* 2001;3(Suppl.):30-5
116. Levin and Hryniuk. The application of dose to problems in chemotherapy of ovarian and endometrial cancer. *Seminars in oncology*. 14(4) Supp 4 1987:12-19
117. Jacobs A. and al. Therapy of Ovarian carcinoma: the relationship of dose level and treatment intensity to survival. *Gyn Oncol.*1988 31; 233-245
118. Mc Guire W.P. et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1995. 13(7): 1589-1599
119. Levin L, Hryniuk WM. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1987 May;5(5):756-67
120. Kaye SB, Paul J, Cassidy J et al. Mature results of a randomised trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2113-9.
121. Ngan HY, Choo YC, Cheung M, Wong LC, Ma HK, Collins R, Fung C, Ng CS, Wong V, Ho HC, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cisplatin combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. *Chemotherapy*. 1989;35(3):221-7
122. Dittrich Ch, Sevelde P, Salzer H, Obermair A, Speiser P, Breitenacker G, Schemper M, Kaider A; Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1129-40
123. Joly F, Héron JF, Kerbrat P, Chauvergne J, Rios M, Mayer F, Chinet-Charrot P, Goupil A, Lebrun-Jezekova D, Vennin D, Lhommé C, Macé-Lesec'h J, Crouet H. High-dose platinum versus standard dose in advanced ovarian carcinoma: a randomized trial from the Gynecologic Cooperative Group of the French

Comprehensive Cancer Centers (FNCLCC). *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78(3 Pt 1):361-8

124. Palmer MC, Shepert E, Schepansky A, MacLean GD. Novel, dose intensive, single-agent cisplatin in the first-line management of advanced stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1992 Nov;2(6):301-306
125. Cocconi G, Bella M, Lottici R, Leonardi F, Ceci G, Passalacqua R, Di Blasio B, Bordi C, Biscottini B, Melpignano M, De Biasi D, Finardi C, Bacchi M. Mature results of a prospective randomized trial comparing a three-weekly with an accelerated weekly schedule of cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1999 Dec;22(6):559-67
126. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M, Harper P, Osborne R, Mansi J, Blake P, Wiltshaw E, Shepherd J. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Jul;16(7):2426-34
127. Conte PF, Bruzzone M, Carnino F, Gadducci A, Algeri R, Bellini A, Boccardo F, Brunetti I, Catsafados E, Chiara S, Foglia G, Gallo L, Iskra L, Mammoliti S, Parodi G, Ragni N, Rosso R, Rugiati S, Rubagotti A. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):351-6
128. Wrigley E, Weaver A, Jayson G, Ranson M, Renninson J, Prendiville J, Dobson M, Collins CD, Swindell R, Buckley CH, Radford JA, Crowther D. A randomised trial investigating the dose intensity of primary chemotherapy in patients with ovarian carcinoma: a comparison of chemotherapy given every four weeks with the same chemotherapy given at three week intervals. *Ann Oncol.* 1996 Sep;7(7):705-11
129. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA, Nielsen K, Sandberg E, Stroeyer I. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):193-8
130. Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C, Tateo S, Valsecchi MG, Scarfone G, Richiardi G, Frigerio L, Melpignano M, Villa A, Parazzini F. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus

cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1938-44

131. Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, et al: High-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first line treatment of advanced ovarian cancer: Results of a phase III Intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol* 2007;25:4187-4193
132. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1331-8



## **APPENDICE**

## TABELLA 1 CLASSIFICAZIONE ISTOGENETICA DELLE NEOPLASIE OVARICHE

### *NEOPLASIE DERIVATE DALL'EPITELIO CELOMATICO* ("epitelio germinativo" epitelio di superficie della gonade)

- Tumori sierosi
- Tumori mucinosi
- Tumori endometrioidi
- Tumori mesonefroidi (cellule chiare)
- Tumori di Brenner
- Carcinomi indifferenziati
- Carcinosarcoma, tumori misti mesodermici

### *NEOPLASIE DERIVATE DALLE CELLULE GERMINALI*

- Disgerminoma
- Carcinoma embrionale
- Tumori del seno endodermico
- Coriocarcinoma
- Gonadoblastoma
- Carcinoma extra-embrionale
- Teratomi maturi (teratoma solido adulto, cisti dermoide, neoplasie  
maligne derivate da un teratoma cistico maturo)

### *NEOPLASIE DERIVATE DALLO STROMA GONADICO SPECIALIZZATO*

- Tumori della granulosa e della teca
- Tumori del Sertoli-Leydig
- Ginandroblastoma
- Tumori a cellule lipidiche

- NEOPLASIE DERIVATE DAL MESENCHIMA OVARICO NON SPECIFICO*(stroma, vasi linfatici)
- Fibroma, emangioma, leiomioma, lipoma
  - Linfoma

Sarcoma

*NEOPLASIE METASTATICHE*

Tratto gastroenterico(stomaco, colon, pancreas)

Mammella

Endometrio

Linfoma

Tiroide

## TABELLA 2 STADIAZIONE FIGO DEL CARCINOMA OVARICO

### STADIO I (crescita limitata alle gonadi)

- Ia** crescita limitata a un ovaio. Assenza di vegetazioni sulla superficie esterna della neoplasia. La capsula del tumore è intatta. Assenza di ascite.
- Ib** crescita limitata ad entrambe le ovaie. Assenza di vegetazioni sulla superficie della neoplasia. La capsula del tumore è intatta. Assenza di ascite.
- Ic** tumore allo stadio Ia o Ib con vegetazioni presenti sulla superficie di una o di entrambe le ovaie neoplastiche. Rottura della capsula. Presenza di ascite. Liquido libero e/o lavaggio peritoneale positivo per cellule maligne.

### STADIO II (tumore esteso all'apparato genitale interno e/o alle strutture pelviche)

- IIa** crescita che interessa una o entrambe le ovaie, con estensione all'apparato genitale interno.
- IIb** estensione al peritoneo pelvico.
- IIc** tumore allo stadio II a o II b, con presenza di ascite, di liquido libero e/o lavaggio peritoneale positivo per cellule maligne.

### STADIO III (tumore che interessa una o entrambe le ovaie, con impianti peritoneali al di fuori della pelvi e/o linfonodi positivi pelvici, addominali o inguinali. La presenza di metastasi superficiali della glissoniana epatica equivale allo stadio III . Tumore limitato alla pelvi anatomica ma con impianti istologicamente positivi all'intestino e all'omento)

- IIIa** tumore grossolanamente limitato alla pelvi e con linfonodi negativi ma con istologia positiva per impianti, anche microscopici, sulla superficie peritoneale addominale.

**IIIb** tumore che interessa una o entrambe le gonadi con linfonodi negativi. Istologia positiva per impianti della superficie peritoneale addominale, nessuno dei quali superiore a 2 cm di diametro.

**IIIc** impianti addominali maggiori di 2 cm di diametro e/o linfonodi positivi pelvici, addominali e/o inguinali.

**STADIO IV** (crescita che interessa una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza Se è presente versamento pleurico essa deve dimostrare presenza di cellule tumorali per classificare il caso allo stadio IV. La presenza di metastasi nel parenchima epatico equivale allo stadio IV).