

Cancerul ovarian epitelial

Recomandările ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

S. Aebi¹ & M. Castiglione²

Din partea grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

Breast/Gynecologic Cancer Center and Department of Medical Oncology, Inselspital, Bern, Switzerland; Bern, Switzerland

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv21–iv23, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp117

Incidență

Incidența cancerului ovarian în Uniunea Europeană este de 18/100.000, iar mortalitatea este de 12/100.000 femei/an. Vârsta medie la momentul diagnosticului este de 63 de ani. Incidența crește cu vârsta, fiind maximă în decada a opta.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv al carcinomului ovarian se stabilește pe baza examenului histopatologic al piesei chirurgicale. Diagnosticul anatomo-patologic trebuie să fie în concordanță cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății. Subtipurile stabilite sunt: carcinom seros, mucinos, endometrioid, cu celule clare, cu celule tranzitionale, mixt și nediferențiat.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea chirurgicală impune o laparotomie exploratorie, efectuată pe linia mediană a abdomenului, cu examinarea minuțioasă a întregii cavități abdominale, realizată în conformitate cu ghidul de clasificare al Federației Internaționale de Obstetrică și Ginecologie (FIGO). Dacă boala apare limitată la nivelul ovarului, în afară de lavajul peritoneal sunt necesare biopsierea peritoneului diafragmatic, a receselor paracolice, a peritoneului pelvin, omentectomia infracolică, și efectuarea de biopsii sau disecția ganglionilor paraaortici și pelvini.

Intervenția chirurgicală trebuie efectuată de un ginecolog oncolog cu instruire adecvată și experiență în tratamentul cancerului ovarian [III, B].

Stadializarea corectă utilizează clasificarea FIGO și AJCC așa cum se arată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Stadializarea cancerului ovarian folosind Clasificarea Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) și American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Stadiu I	Boală limitată la nivelul ovarului
Ia	Boală limitată la un ovar
Ib	Boală limitată la ambele ovare
Ic	Capsulă ruptă, invadată de tumoră sau lavaj peritoneal pozitiv ^a
Stadiu II	Extensie pelvină
Ila	Invadează uterul sau trompele
Ilb	Invadează alte țesuturi pelvine,
Ilc	Lavaj peritoneal pozitiv, ascită
Stadiu III	Extensie abdominală și/sau limfoganglioni locoregionali
IIIa	Metastaze peritoneale microscopice
IIIb	Metastaze peritoneale macroscopice ≤2cm
IIIc	Metastaze peritoneale macroscopice
Stadiul IV	Metastaze la distanță, în afara cavității peritoneale

^a Pentru estimarea prognosticului, incluzând inclusiv ruptura iatrogenă a capsulei

În afară de stadiu obținut în urma intervenției chirurgicale, alți factori de prognostic favorabil stabiliți sunt: volumul tumoral mic (înainte și după operație), vârsta tânără, statusul de performanță bun, tip celular altul decât cel mucinos sau cu celule clare, tumoră bine diferențiată și absența ascitei. Pentru pacientele în stadiu I de boală, gradul de diferențiere scăzut, absența aderențelor, ascita în cantitate minimă, subgrupele a/b versus c și tipul celular altul decât cu celule clare sunt considerate factori de prognostic bun.

Înainte de intervenția chirurgicală și/sau chimioterapie, pacientelor li se recomandă efectuarea unei tomografii computerizată (CT) abdomino-pelvină, radiografie toracică, CA125 seric, o hemoleucogramă completă și teste biochimice pentru evaluarea funcției hepatice și renală. Nu se recomandă utilizarea de rutină a FDG-PET-CT pentru stadializarea inițială a bolii.

Plan de tratament

Alegerea tipului de intervenție chirurgicală și stabilirea necesității chimioterapiei postoperatorii depind de stadiu și de alți factori de prognostic clinico-patologici.

Stadiul incipient de boală; FIGO I și IIa

Intervenția chirurgicală constă în practicarea hysterectomiei totale abdominale, salpingo-ooforectomiei bilaterale, omentectomie, biopsii peritoneale incluzând recesurile paracolice și cel puțin biopsierea ganglionilor pelvini/para-aortici. La pacientele tinere, care doresc păstrarea fertilității, în cazul localizării unilaterale a tumorii (stadiu I) cu histologie favorabilă, salpingo-ooforectomia unilaterală poate să nu se asocieze cu un risc mare de recurență. Dacă ovarul controlateral nu apare normal la inspecție trebuie efectuată biopsia în până a acestuia. Tumorile în stadiul I FIGO, cu aderențe dense la alte structuri

pelvine, trebuie "suprastadializate" și tratate ca tumori în stadiul II FIGO întrucât rata recurențelor este similară.

Pentru stadiul FIGO Ia/b, tumori bine diferențiate, cu altă histologie decât cu celule clare, este acceptată intervenția chirurgicală ca unică modalitate terapeutică [I, A]. Pentru stadiul FIGO I a/b, slab diferențiat, cu aderențe dense, histologia cu celule clare și pentru stadiile FIGO, Ic și IIa toate gradele se indică intervenția chirurgicală și după stadializarea chirurgicală optimă se recomandă chimioterapie adjuvantă [I, A].

Dacă se optează pentru polichimioterapie, se recomandă trei cicluri de carboplatin [aria de sub curbă (AUC) 5-7 mg/ml/min] + paclitaxel 175 mg/m²/3 h pentru cancerul ovarian incipient [II, B]. În toate celelalte situații se recomandă utilizarea a șase cicluri de carboplatin±paclitaxel.

Boala avansată; stadiile IIb-IIIc FIGO

Intervenția chirurgicală trebuie să includă histerectomia abdominală totală și salpingo-ooforectomia bilaterală cu omentectomie, cu biopsii de stadializare după tehnica descrisă. Efortul chirurgical inițial maximal va fi îndreptat pentru realizarea unei citoreducții optime cu scopul de a nu lăsa pe loc boală reziduală.

Chimioterapia standard recomandată pentru cancerul ovarian avansat, stadiile IIb-IIIc, este reprezentată de administrarea a 6 cicluri cu carboplatin AUC 5-7 mg/ml/min ± paclitaxel 175 mg/m² la interval de 3 săptămâni. Pacienții trebuie să primească dozele optime de chimioterapie, în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG) și greutatea corporală; este descurajată reducerea dozelor la persoanele cu obezitate [III].

Dacă citoreducția maximală inițială nu a fost făcută, va fi luată în considerare chirurgia de citoreducție de interval (interval debulking surgery) la pacientele care răspund la chimioterapie sau prezintă boală staționară [II, B]. Această intervenție va fi în mod ideal realizată după trei cicluri de chimioterapie și va fi urmată de alte trei cicluri de chimioterapie.

Nu există dovada unui beneficiu de supraviețuire pentru chirurgia "second look" la încheierea chimioterapiei la pacienții la care s-a obținut remisiunea completă. Această procedură trebuie luată în considerare doar ca parte a unui studiu clinic. Valoarea citoreducției secundare în cazul unei laparotomii "second look" nu este dovedită.

Chimioterapia intraperitoneală trebuie considerată o opțiune pentru paciente selectate, în centrele care au experiență în acest domeniu.

Chimioterapia neoadjuvantă este o alternativă terapeutică viabilă pentru paciente considerate inițial ca având boală nerezecabilă optimal din cauza unor factori legați fie de tumoră fie de pacientă; totuși, datele existente sugerează că beneficiul de supraviețuire pare a fi inferior celui obținut după o intervenție chirurgicală inițială optimală urmată de chimioterapie adjuvantă.

Boala avansată; stadiul IV FIGO

Pacientele cu neoplasm ovarian stadiu IV pot obține un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea, în urma citoreducției chirurgicale maxime realizată

în timpul laparotomiei inițiale [III, B], deși nu există studii randomizate care să clarifice acest lucru.

Pacientele tinere cu status de performanță bun, având ca unică localizare a bolii extra-abdominale prezența revărsatului pleural, metastaze de volum mic și nici o disfuncție majoră de organ, ar trebui luate în discuție pentru intervenția chirurgicală la fel ca pacientele cu stadiu IIb-III FIGO.

Dacă nu este planificată realizarea unei intervenții chirurgicale, diagnosticul trebuie confirmat prin biopsie, iar chimioterapia trebuie administrată conform recomandărilor de mai sus pentru stadiile FIGO IIb-IIIc.

Evaluarea răspunsului

Nivelurile CA125 în timpul chimioterapiei se corelează cu răspunsul tumoral și supraviețuirea [III, A]. Nivelul CA125 va fi determinat la intervale regulate în timpul chimioterapiei (de ex. înaintea fiecărui ciclu de chimioterapie).

Pacientelor care prezentau anomalii pe TC, li se va repeta examinarea după al șaselea ciclu, în afara cazurilor în care există dovezi că boala este refractară; în acest caz examenul CT va fi indicat mai devreme.

Pacientele cu CT normal inițial, nu au nevoie de examinări CT suplimentare dacă nu există semne clinice sau biochimice de progresie a bolii. O examinare CT intermediară după trei cicluri de chimioterapie trebuie considerată la pacientele cu serologia CA125 negativă sau pentru cele la care se are în vedere chirurgia citoreductivă de interval.

Datele curente nu susțin recomandarea de rutină a Tratatamentului de întreținere după 6 cicluri; totuși, datele pentru 12 luni de întreținere cu paclitaxel trebuie discutate cu pacientele, având în vedere ameliorarea semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii [II, C], în special la pacientele cu concentrații scăzute ale CA125 [III, B]. La pacientele cu răspuns parțial (sau CA125 crescut) după șase cicluri, dar la care scăderea CA125 mai continuă, va fi considerată administrarea suplimentară a trei cicluri din aceeași chimioterapie [V, D].

Monitorizare

Urmărirea pacienților cu cancer ovarian presupune realizarea de către medic a unei anamneze detaliată, examen clinic obiectiv incluzând examinarea pelvisului la fiecare 3 luni, în primii 2 ani, la fiecare 4 luni în al treilea an și la 6 luni în al patrulea și al cincilea an sau până când este documentată progresia bolii.

CA125 poate prezice cu acuratețe recurența tumorii [I, A] și trebuie efectuat la fiecare din examinările ulterioare. Nu este clar dacă, diagnosticul precoce al recidivelor pe baza creșterilor valorilor CA125 aduce vreun beneficiu. CT trebuie efectuată în cazul în care există dovezi clinice sau biochimice (CA125) privind progresia bolii.

Boala recurentă

Pacientele care au un interval lung (>1 an) de la tratamentul chirurgical inițial vor fi evaluate pentru rezecția chirurgicală a recidivei [III, A]. Pacientelor cu un interval lung (>6 luni) de la chimioterapia inițială li se va propune o

chimioterapie pe bază de platină (carboplatin+paclitaxel, carboplatin+gemcitabină) [I, A]. Pentru pacientele cu un interval liber scurt de la ultima administrare de chimioterapie și cu a doua recădere sau recăderi ulterioare, va fi considerată chimioterapia paliativă cu doxorubicină lipozomală peghilată, gemcitabină sau topotecan [II,B].

Notă

În parantezele pătrate sunt trecute nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D], așa cum sunt utilizate în cadrul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO). Recomandările în dreptul cărora nu este trecut un grad de recomandare au fost considerate adecvate pentru practica clinică de către autorii experți și membrii consiliului director al ESMO.

Bibliografie

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
2. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102:432–439.
3. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 480–490.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
5. du Bois A, Luck H-J, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95: 1320–1329.
6. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2873–2883.
7. Goonewardene TI, Hall MR, Rustin GJ. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol* 2007; 8: 813–821.
8. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1–8.
9. ICON Collaborators. 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* 2002; 360: 505–515.

10. Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL et al. Cancer of the ovary. In Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (eds): Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers, 3rd edition. International Federation of Gynecology and Obstetrics 2000; 95–121; http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf.
11. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML et al. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1454–1458.
12. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465.
13. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady ME et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
14. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194–3200.
15. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.
16. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin–paclitaxel versus cisplatin–cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:699–708.
17. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–2497.
18. Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3919–3926.
19. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1545–1551.
20. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–112.
21. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629–634.

22. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.