

Corso per operatori dei Registri Tumori

Reggio Emilia 3-6 dicembre 2007

Tumore dell'ovaio

Adele Caldarella

Tumore dell'ovaio in Italia



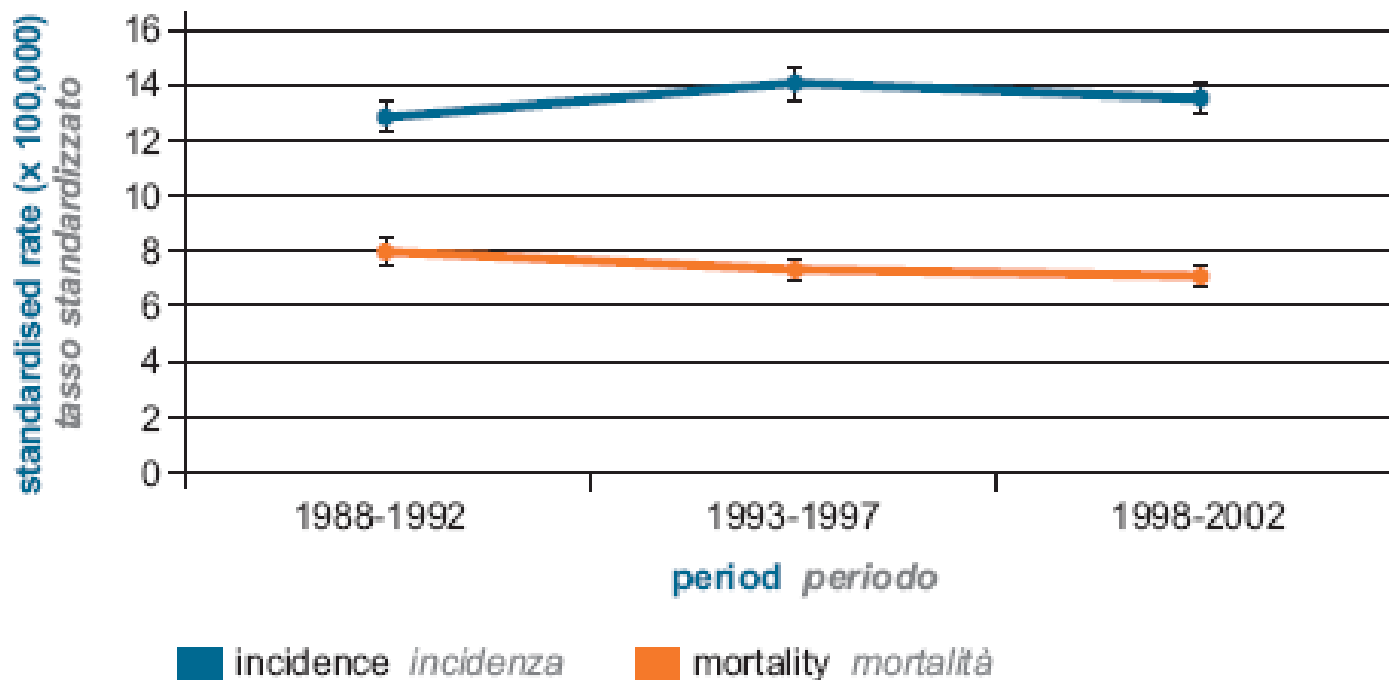
- 9° tumore più frequente nel sesso femminile
- 2.9% delle diagnosi tumorali
- 8° causa tumorale di decesso
- 4.5% dei decessi per tumore

Tumore dell'ovaio in Italia



- ❑ 10-20 nuovi casi /100.000donne/anno
- ❑ 4797 nuovi casi diagnosticati ogni anno in Italia
- ❑ 2861 decessi nel 2002

Tumore dell'ovaio in Italia: trend



incidenza stabile

mortalità in lieve diminuzione

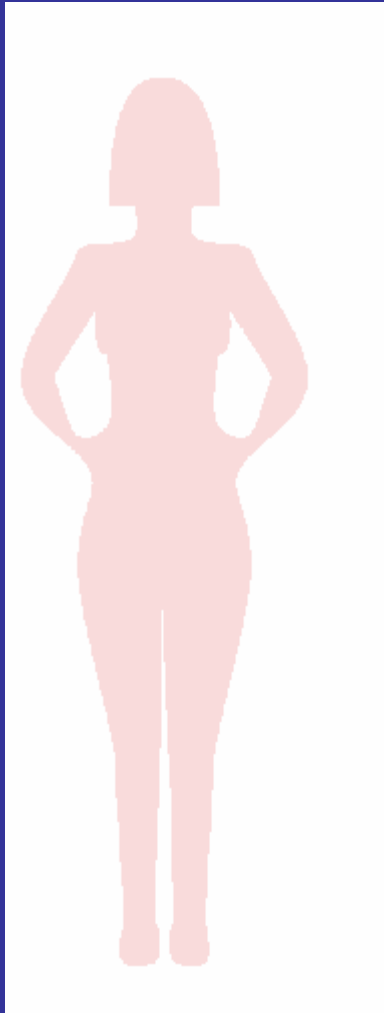
Il rischio di avere una diagnosi di tumore dell'ovaio nel corso della vita è di 10.4% (1 caso ogni 97 donne)

	Males <i>Maschi</i>	Females <i>Femmine</i>
	One case every X subjects <i>Ogni quanti soggetti si svilupperà un caso</i>	
All sites <i>Tutte le sedi</i>	3	4
Breast <i>Mammella</i>		11
Skin non melanoma <i>Cute non melanomi</i>	15	25
Lung <i>Polmone</i>	15	71
Prostate <i>Prostata</i>	16	
Colorectal <i>Colon-retto</i>	20	32
Urinary Bladder <i>Vescica</i>	24	140
VADS <i>VADS</i>	44	274
Stomach <i>Stomaco</i>	46	101
Liver <i>Fegato</i>	59	199
Corpus uteri <i>Corpo utero</i>		68
Non Hodgkin's lymphoma <i>Linfomi non Hodgkin</i>	69	94
Ovary <i>Ovaio</i>		97
Kidney <i>Rene</i>	62	148
Leukaemia <i>Leucemie</i>	101	163
Pancreas <i>Pancreas</i>	102	158
Melanoma <i>Melanoma</i>	120	123
Multiple myeloma <i>Mieloma multiplo</i>	191	274
CNS <i>SNC</i>	139	188
Oesophagus <i>Esofago</i>	211	1,178
Thyroid <i>Tiroide</i>	272	93
Testis <i>Testicolo</i>	273	
Gallbladder <i>Colecisti</i>	299	277
Hodgkin's lymphoma <i>Linfoma di Hodgkin</i>	374	447
Mesothelioma <i>Mesotelioma</i>	460	1,592
Soft tissue <i>Tessuti Molli</i>	498	634
Kaposi's sarcoma <i>Sarcoma di Kaposi</i>	933	3,621
Bone <i>Ossso</i>	1,100	1,370

VADS = Upper respiratory and digestive organs. CNS = Central nervous system



Tumore dell'ovaio: prevenzione



- **Fattori di rischio genetici familiari**
(es.: BRCA1/BRCA2)
- **Fattori di rischio endocrini**
(es.: nulliparità)
- **Fattori di rischio ambientali**
(es.: dieta, esposizione a talco ed asbesto)

Different Risk Factor Profiles for Mucinous and Nonmucinous Ovarian Cancer: Results from the Danish MALOVA Study

Marie Soegaard,¹ Allan Jensen,¹ Estrid Høgdall,¹ Lise Christensen,² Claus Høgdall,³ Jan Blaakær,⁴ and Susanne K. Kjaer^{1,3}

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1161

Table 1. OR and 95% CI for the association of reproductive factors with ovarian cancer risk

Variables	Controls (n = 1,564)	Cases			
		Mucinous (n = 50)	Serous (n = 343)	Endometrioid (n = 75)	Other ovarian cancers (n = 86)
Pregnancy*					
Never	102	3	51	12	18
Ever	1,462	47	292	63	68
No. of pregnancies [†]					
1	161	6	55	11	14
2	477	15	94	25	24
≥3	824	26	143	27	30
Age at first pregnancy (y) [†]					
≤19	254	9	63	9	12
20-24	704	20	139	28	31
≥25	511	18	90	26	25
Age at last pregnancy (y) [‡]					
≤24	208	9	67	14	10
25-29	480	16	84	16	31
≥30	770	22	140	33	27
Years of ovulation (y) [§]					
≤24	367	8	35	9	8
25-29	221	5	47	7	12
30-35	304	10	73	12	17
≥36	217	6	66	12	16

*Adjusted for age (in categories) and duration of oral contraceptive use (linear).

†Adjusted for age (in categories), pregnancy (never/ever), and duration of oral contraceptive use (linear).

‡Adjusted for age (in categories), pregnancy (ever/never), additional pregnancies (linear), and duration of oral contraceptive use (linear).

§Adjusted for age (in categories).

Different Risk Factor Profiles for Mucinous and Nonmucinous Ovarian Cancer: Results from the Danish MALOVA Study

Marie Soegaard,¹ Allan Jensen,¹ Estrid Høgdall,¹ Lise Christensen,² Claus Høgdall,³ Jan Blaakær,⁴ and Susanne K. Kjaer^{1,3}

1164 Different Risk Factor Profiles for Mucinous Ovarian Cancer

Table 2. OR and 95% CI for the association of oral contraceptive use and HRT with ovarian cancer risk (Cont'd)

Variables	Mucinous, adjusted OR (95% CI)	Serous, adjusted OR (95% CI)	Endometrioid, adjusted OR (95% CI)	Other ovarian cancers, adjusted OR (95% CI)	All ovarian cancers, adjusted OR (95% CI)
Use of oral contraceptives*					
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ever	0.49 (0.25-0.97)	0.70 (0.52-0.94)	0.76 (0.42-1.35)	0.62 (0.36-1.06)	0.67 (0.53-0.85)
Duration of oral contraceptive use (y)*					
<2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
2-5	1.60 (0.45-5.65)	0.80 (0.52-1.23)	1.27 (0.53-3.05)	0.88 (0.38-2.03)	0.90 (0.63-1.30)
6-9	0.95 (0.20-4.49)	0.42 (0.23-0.74)	0.15 (0.02-1.18)	0.36 (0.10-1.29)	0.40 (0.24-0.66)
≥10	1.32 (0.38-4.64)	0.31 (0.18-0.51)	0.62 (0.24-1.62)	0.37 (0.14-0.99)	0.40 (0.26-0.60)
HRT†					
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Ever	0.71 (0.37-1.36)	1.30 (1.00-1.68)	1.75 (1.07-2.84)	1.43 (0.90-2.28)	1.30 (1.05-1.61)

*Adjusted for age (in categories), pregnancy (ever/never) and additional pregnancies (linear).

†Adjusted for age (in categories), pregnancy (ever/never), additional pregnancies (linear) and duration of oral contraceptive use (linear).

Tumori dell'ovaio

- ❑ **Esiste una grande varietà di tumori ovarici**
- ❑ **80% sono benigni**
- ❑ **I tumori maligni sono più frequenti nelle donne anziane**



I TUMORI IN ITALIA - RAPPORTO 2006

More frequent morphologies among histologically verified cases

Morfologie più frequenti tra i casi con conferma istologica

8460	Papillary serous cystadenocarcinoma <i>Cistadenocarcinoma sieroso papillare</i>	703	18%
8140	Adenocarcinoma <i>Adenocarcinoma</i>	594	15%
8441	Serous cystadenocarcinoma, NOS <i>Cistadenocarcinoma sieroso, NAS</i>	475	12%
8380	Endometrioid carcinoma, NOS <i>Carcinoma endometriale NAS</i>	345	9%
8000	Tumour, malignant NOS <i>Tumore maligno, NAS</i>	329	8%

I tumori dell'ovaio: frequenza

Table 2. Common Histologic Types of Epithelial Ovarian Cancer.

Histologic Type	Features
Papillary serous	The most common type of epithelial ovarian cancer; may contain psammoma bodies and often associated with elevated CA-125 levels; histologic features identical to those of primary peritoneal serous cancer
Endometrioid	Sometimes associated with endometriosis, a separate primary uterine cancer with similar histologic features, or both; may occur with early-stage disease in younger patients, although advanced disease is also possible
Mucinous	May be associated with pseudomyxoma peritonei (rarely); CA-125 levels may not be markedly elevated; like clear-cell ovarian cancer, relatively resistant to chemotherapy; not typically associated with <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> germ-line mutations; differential diagnosis includes metastatic disease from primary cancer of the appendix, especially if ovarian involvement is bilateral
Clear-cell	The most chemoresistant type of ovarian cancer; characterized by hobnail-shaped tumor cells with cleared-out cytoplasm; sometimes associated with endometriosis, humorally mediated hypercalcemia, or both

Management of Ovarian Stromal Cell Tumors

Nicoletta Colombo, Gabriella Parma, Vanna Zanagnolo, and Alessandra Insinga

Table 1. Classification of Sex Cord–Stromal Ovarian Tumors

Classification
Granulosa stromal cell tumors
Granulosa
Adult type
Juvenile type
Tumors in the thecoma-fibroma group
Thecoma
Fibroma-fibrosarcoma
Sclerosing stromal tumor
Sertoli-Leydig cell tumors, androblastomas
Sertoli
Leydig
Sertoli-Leydig
Well differentiated
Intermediate differentiation
Poorly differentiated
With heterologous elements
Retiform
Mixed
Gynandroblastoma
Sex cord tumor with anular tubules
Unclassified

Management of Ovarian Germ Cell Tumors

David M. Gershenson

Table 1. Classification of Malignant Ovarian Germ Cell Tumors

Classification
I. Primitive germ cell tumors
A. Dysgerminoma
B. Yolk sac tumor
1. Polyvesicular vitelline tumor
2. Glandular variant
3. Hepatoid variant
C. Embryonal carcinoma
D. Polyembryoma
E. Nongestational choriocarcinoma
F. Mixed germ cell tumor, specify components
II. Biphasic or triphasic teratoma
A. Immature teratoma
B. Mature teratoma
1. Solid
2. Cystic, dermoid cyst
3. Fetiform teratoma, homunculus
III. Monodermal teratoma and somatic-type tumors associated with biphasic or triphasic teratoma
A. Thyroid tumor group
B. Carcinoid group
C. Neuroectodermal tumor group
D. Carcinoma group
E. Melanocytic group
F. Sarcoma group
G. Sebaceous tumor group
H. Pituitary-type tumor group
I. Retinal anlage tumor group
J. Others

NOTE. Modified from the WHO histologic classification of tumors of the ovary (Tavassoli and Deville¹³).

Frequenza dei principali tumori ovarici

tipo	% tumori maligni	% tumori bilaterali
Sierosi	40	
Benigni 60%		25
Borderline 15%		30
Maligni 25%		65
Mucinosi	10	
Benigni 80%		5
Borderline 10%		10
Maligni 10%		20
Carcinoma endometriode	20	40
Carcinoma indifferenziato	10	-
Carcinoma a cellule chiare	6	40
Tumore a cellule della granulosa	5	5
Teratoma		15
Benigno 96%		
Maligno 4%	1	rari
Metastatici	5	>50
altri	3	

Da: Robbins le basi patologiche delle malattie 1997

Ovaio: tumori metastatici

Table 1

Origin of non-genital primary tumor with metastasis to the ovary

	Total number for site (n=255)		Primary site diagnosed before surgery (n=150)		Primary site diagnosed at or after surgery (n=105)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
GI* origin	147	(57.6)	72	(48.1)	75	(71.6)
Colon cancer	68	(26.7)	40	(26.7)	28	(26.7)
Gastric cancer	41	(16.1)	17	(11.3)	24	(22.9)
Appendix cancer	8	(3.1)	1	(0.7)	7	(6.7)
Pancreas cancer	7	(2.7)	4	(2.7)	3	(2.9)
Rectal cancer	7	(2.7)	3	(2)	4	(3.8)
Small bowel cancer	7	(2.7)	5	(3.3)	2	(1.9)
Gallbladder cancer	3	(1.2)	–	–	3	(2.9)
GI unknown	3	(1.2)	1	(0.7)	2	(1.9)
Esophageal cancer	2	(0.8)	–	–	2	(1.9)
Hepatocellular cancer	1	(0.4)	1	(0.7)	–	–
Non-GI origin	89	(35.0)	73	(48.7)	16	(15.3)
Breast cancer	75	(29.4)	67	(44.7)	8	(7.6)
Lung cancer	5	(2.0)	3	(2.0)	2	(1.9)
Melanoma	4	(1.6)	2	(1.3)	2	(1.9)
Kidney cancer	2	(0.8)	1	(0.7)	1	(1.0)
Non-Hodgkin lymphoma	2	(0.8)	–	–	2	(1.9)
Thyroid cancer	1	(0.4)	–	–	1	(1.0)
Unknown origin	19	(7.5)	5	(3.3)	14	(13.3)

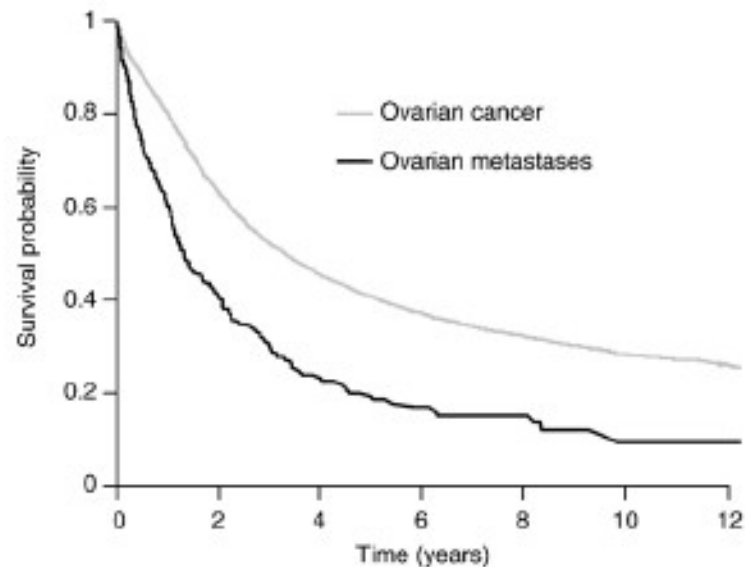
GI* origin (gastrointestinal origin).

Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990–2003: Occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer

Ingiridur Skímisdóttir^{a,*}, Hans Garmo^b, Lars Holmberg^b

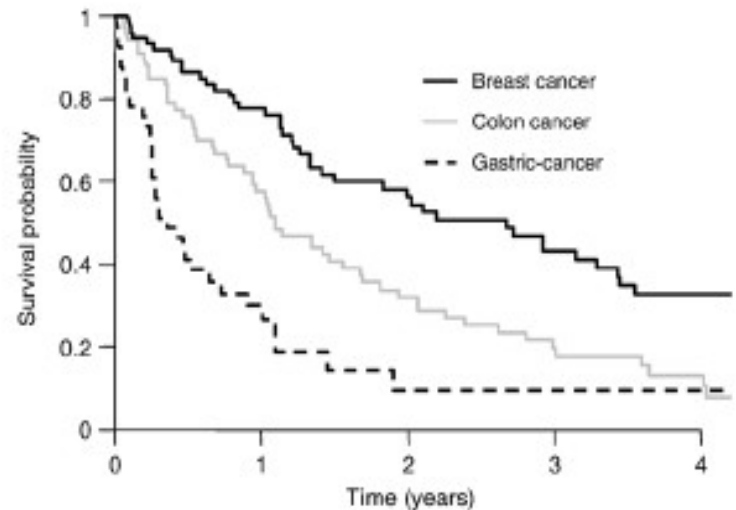
^a Department of Women's and Children's Health, Obstetrics and Gynecology, Akademiska University Hospital, Uppsala, Sweden

^b Department of Surgical Sciences and Regional Oncologic Center Akademiska University Hospital, Uppsala, Sweden



No. At Risk	0	2	4	6	8	10	12
Ovarian cancer	10962	6091	3738	2518	1683	998	483
Ovarian metastases	255	80	41	20	12	4	2

Fig. 4. Survival for non-genital tract metastasis and ovarian cancer.



No. At Risk	0	1	2	3	4
Breast cancer	75	52	30	23	16
Colon cancer	68	38	19	10	5
Gastric-cancer	41	9	2	2	2

Fig. 5. Survival for patients with metastasis from breast cancer, colon cancer and gastric cancer.

Sopravvivenza del tumore ovarico

Linee guida AIOM

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%.

	Sopravvivenza a 5 aa.
Stadio I	70-90%
Stadio II	50-60%
Stadio III	20-40%
Stadio IV	10%

Linee guida AIOM

Fattori prognostici negli stadi iniziali

- Grado di differenziazione il fattore prognostico più importante nello stadio I
- Sottostadio (es. rottura cisti)
- Età della paziente

Fattori prognostici meno importanti

- Sottotipo istologico (prognosi peggiore per cellule chiare o indifferenziato)
- Presenza di aderenze, crescita extracapsulare, ascite, dimensioni tumorali
- Performance status

Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis

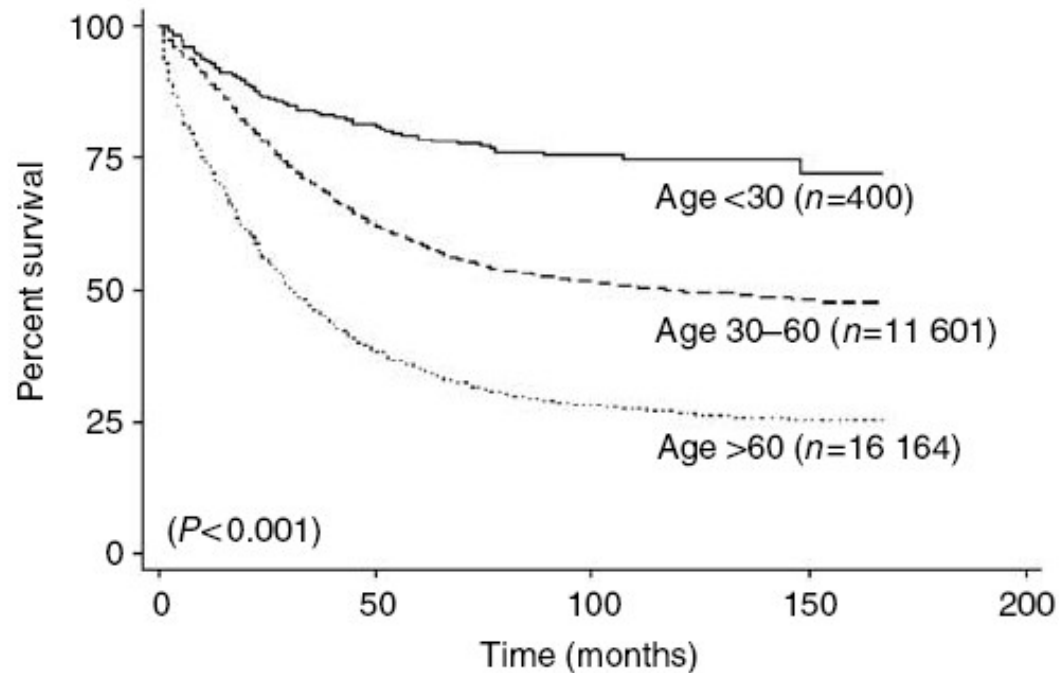
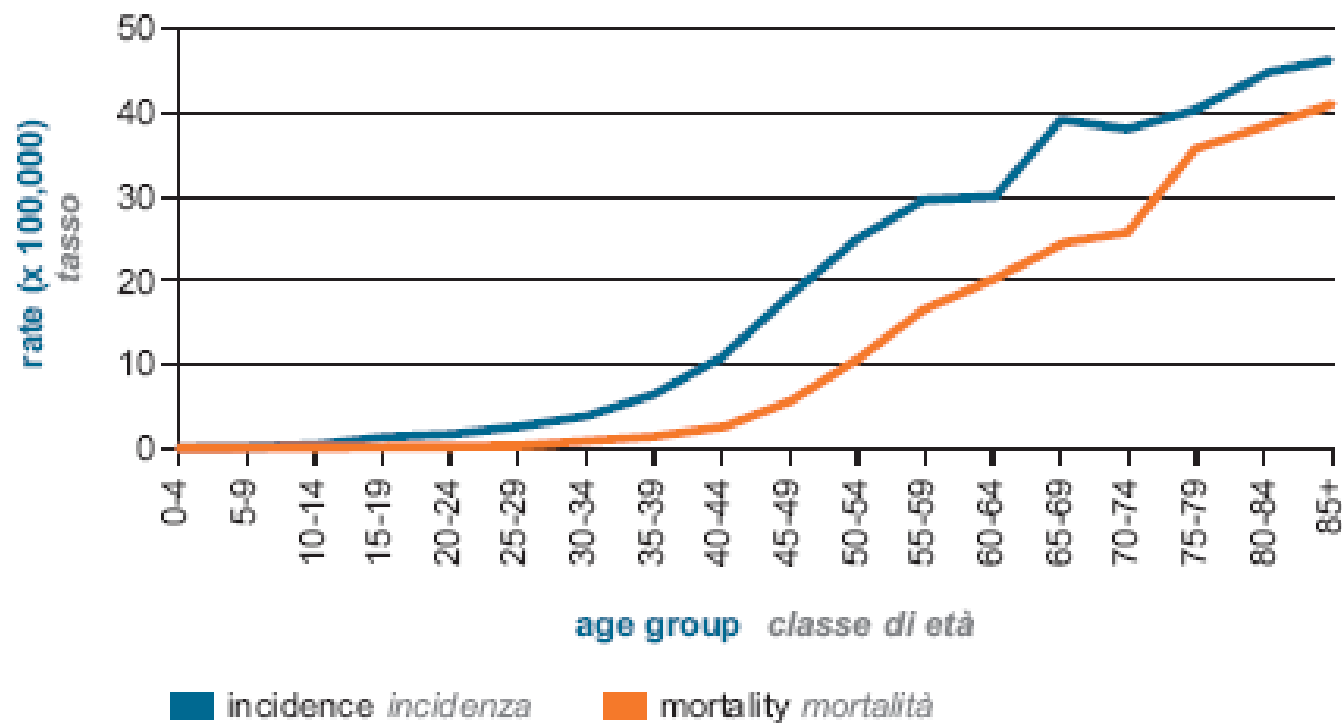


Figure 1 Kaplan–Meier disease-specific survival of patients based on age at diagnosis.

Tumore dell'ovaio in Italia

tassi età specifici

♀ Femmine Females



Diagnosi

La presenza di una massa annessiale deve, indipendentemente dall'età della paziente, far sospettare una neoplasia maligna.

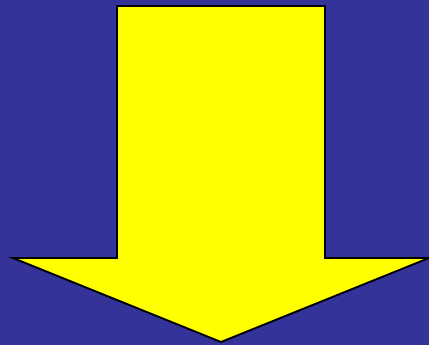
Nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzia:

- massa pelvica mono o bilaterale di consistenza solida o solida-cistica, spesso fissa nella pelvi ;
- massa pelvica associata a disturbi da compressione sulle strutture pelviche quali pollacchiuria, stipsi, dolore pelvico
- presenza di distensione addominale

si rendono necessarie ulteriori indagini quali principalmente:

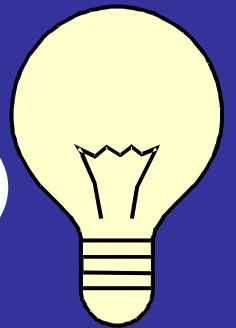
- l'accurata raccolta dei dati anamnestici ;
- ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore;
- dosaggio dei marcatori sierici (CA125 eventualmente associato al dosaggio del CEA e del CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica)

Dubbio clinico di infiltrazione organi contigui o di secondarietà (Krukenberg)



Esame endoscopico

(rettoscopia, cistoscopia, gastroscopia)



La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa.

Stadiazione del carcinoma ovarico

Table 1. Staging System for Epithelial Ovarian Cancer.*

Stage	Characteristics
I	Tumor limited to ovary or ovaries†
A	One ovary involved, without ascites, positive peritoneal washings, surface involvement, or rupture
B	Both ovaries involved, without ascites, positive peritoneal washings, surface involvement, or rupture
C	Ascites, positive peritoneal washings, surface involvement, or rupture present
II	Ovarian tumor with pelvic extension†
A	Involvement of the uterus or fallopian tubes
B	Involvement of other pelvic organs (e.g., bladder, rectum, or pelvic sidewall)
C	Pelvic extension, plus findings indicated for stage IC
III	Tumor involving the upper abdomen or lymph nodes
A	Microscopical disease outside the pelvis, typically involving the omentum
B	Gross deposits ≤ 2 cm in diameter‡
C	Gross deposits > 2 cm in diameter or nodal involvement‡
IV	Distant organ involvement, including pleural space or hepatic or splenic parenchyma§

Stadiazione del carcinoma ovarico

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.

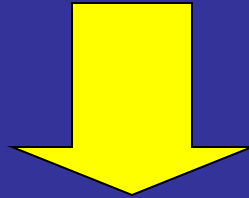
Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta

Stadio IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.

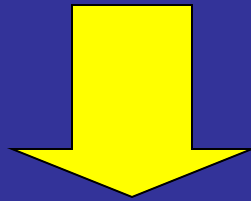
Stadio IC Tumore Stadio IA o IB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie, o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

Terapia

Se donna con età < 40 anni



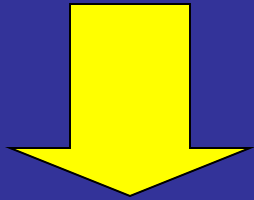
**Chirurgia conservativa (ovariectomia
monolaterale) solo in casi selezionati**



- **Stadio IA-B**
- **grado I**
- **istologia non a cellule chiare o tumori borderline**

Terapia

Stadio IA-IB e grado 1-2

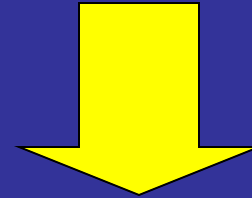


chirurgia

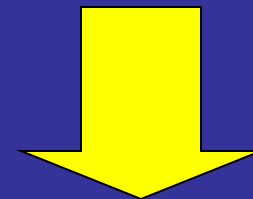
Stadio IA-IB e grado 3

Stadio IC

Stadio II senza malattia residua



chirurgia



Chemioterapia
sistemica

Stadiazione del carcinoma ovarico

- **Stadio II:** Tumore esteso ad una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica.

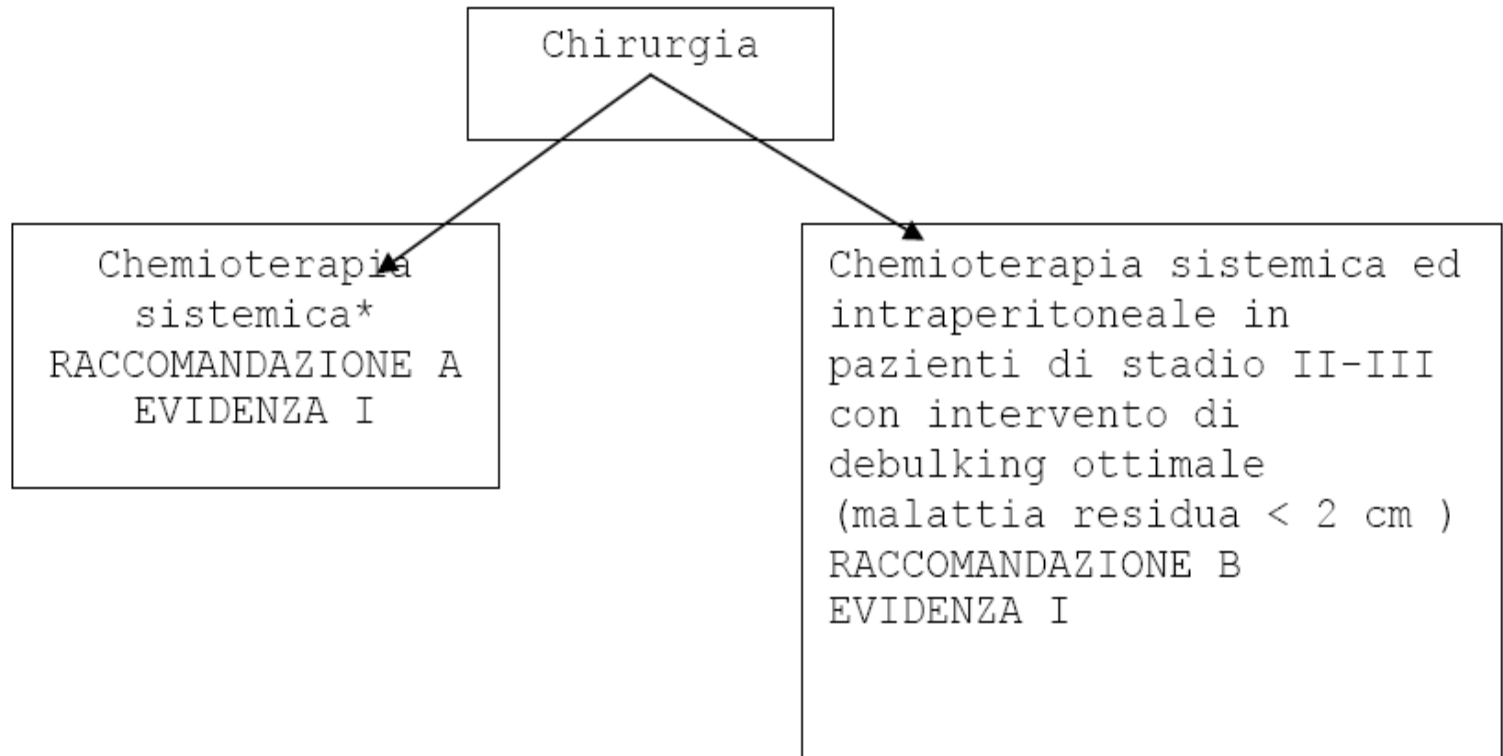
Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.

Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici.

Stadio IIC Tumore Stadio IIA o IIB ma con tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; o con rottura della capsula o con presenza di ascite positiva per cellule tumorali maligne o con lavaggio peritoneale positivo.

Terapia

10.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio II con malattia residua Stadio III e IV secondo FIGO



Stadiazione del carcinoma ovarico

- **Stadio III:** Tumore di una o entrambe le ovaie con diffusione peritoneale esterna alla pelvi e/o linfonodi retro peritoneali positivi. Metastasi alla superficie epatica. Il tumore è limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentate al piccolo intestino o all'omento.

Stadio IIIA Tumore limitato alla pelvi con linfonodi negativi ma diffusione microscopica alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermata.

Stadio IIIB Tumore di una o entrambe le ovaie con impianti alle superfici addominali peritoneali istologicamente confermati, non superiori ai 2 cm di diametro. Linfonodi negativi.

Stadio IIIC Impianti addominali > 2 cm di diametro e/o linfonodi retro peritoneali o inguinali positivi.

Stadiazione del carcinoma ovarico

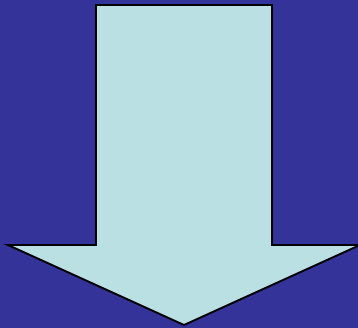
- **Stadio IV:** Tumore di una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza; versamento pleurico con esame citologico positivo; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.

Stadiazione chirurgica

- esame citologico su ascite o liquido lavaggio peritoneale
- isterectomia con annessectomia bilaterale
- omentectomia in caso di interessamento macroscopico
- biopsia di ogni lesione sospetta
- biopsie multiple random (diaframma, mesentere, peritoneo pelvico, peritoneo vescicale)
- linfadenectomia pelvica e paraaortica
- appendicectomia

Terapia

Linfoadenectomia pelvica e lomboaortica




Importanza per la stadiazione ma dubbi su eventuali vantaggi in termini di sopravvivenza globale

Terapia

Chirurgia di intervallo

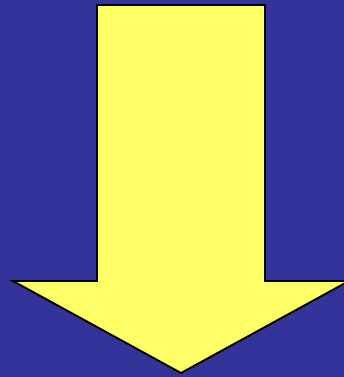
La terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo tempo e successivamente all'inizio del trattamento terapeutico in pazienti in cui la chirurgia citoreducente non era stata ottimale nel corso del primo intervento

Tumori borderline

- ❑ dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali
- ❑ bilaterali nel 30% dei casi
- ❑ tendono a manifestarsi in stadio più precoce rispetto agli invasivi
- ❑ tendono a manifestarsi ad età più giovanili
- ❑ il 75-85% è diagnosticato in stadio I
- ❑ sopravvivenza migliore rispetto a invasivi
(sopravv a 5 anni  95% in stadio I)

Differenza fra tumore borderline e tumore invasivo

Tumore borderline



Assenza di invasione dello stroma

Tumori borderline: problemi

- tumori sierosi micropapillari/cribriformi
- impianti peritoneali associati a tumori borderline
- tumori borderline con microinvasione stromale
- tumori borderline della superficie ovarica
- tumori borderline recidivanti

Impianti peritoneali

Proliferazioni epiteliali a livello peritoneale associate a tumore sieroso borderline

- 20-30% dei tumori sierosi borderline**
- Impianti Invasivi e non invasivi**
- Prognosi migliore per impianti non invasivi**

microinvasività

Nel 10-15% dei tumori sierosi borderline si hanno microfoci di invasione dello stroma

ricidiva

generalmente anche la ricidiva è di tipo borderline

Terapia dei tumori borderline

Conservative Surgery



Radical Surgery

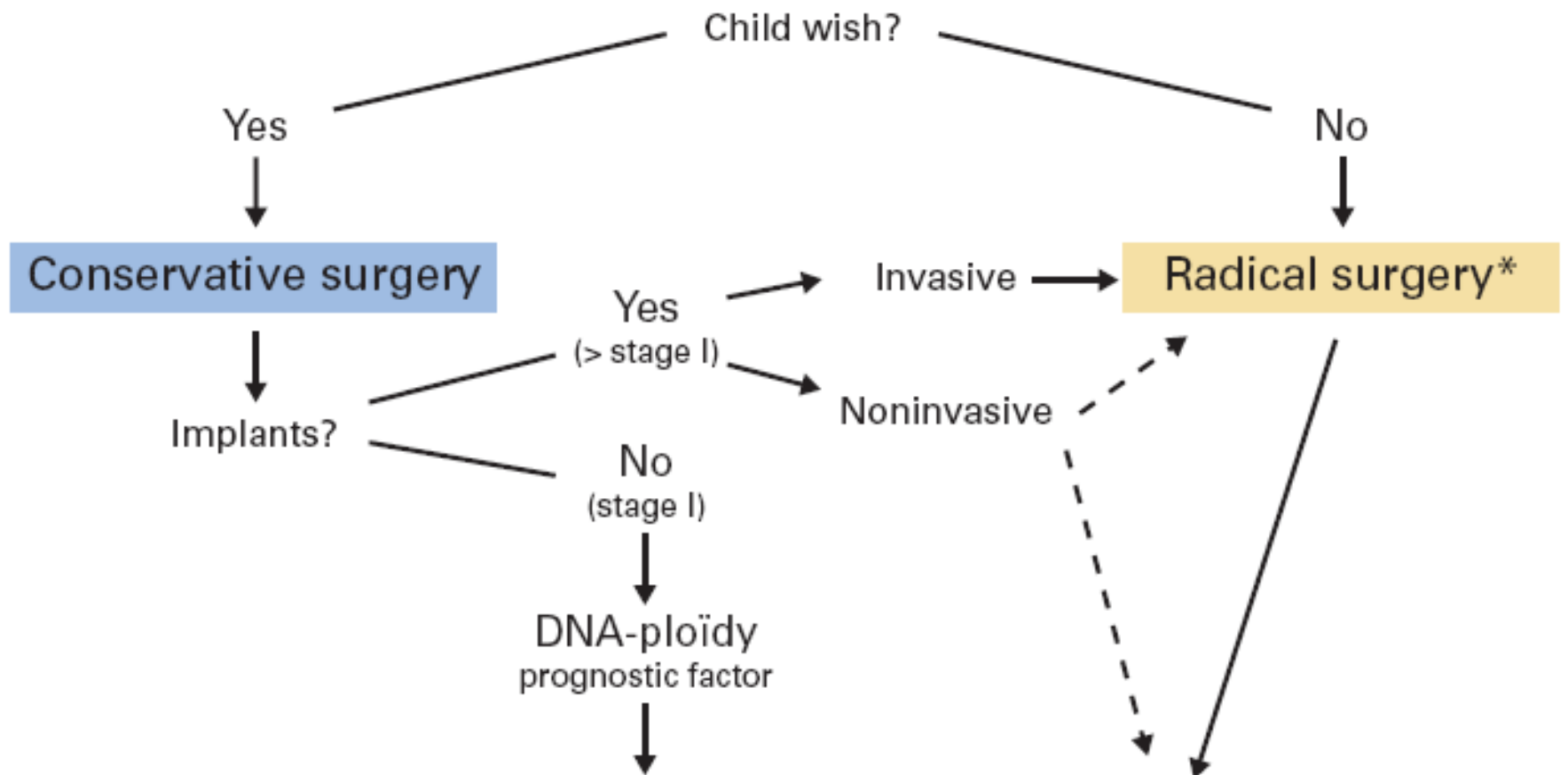
Preferable unilateral salpingo-oophorectomy or cystectomy when bilateral tumor / unilateral salpingo-oophorectomy in history

- Peritoneal washings
- Omentectomy
- Multiple peritoneal biopsies and resection of implants
- Appendectomy when mucinous borderline ovarian tumor

Total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy

Terapia dei tumori borderline

Borderline ovarian tumor



Follow-up: clinical, vaginal US, CA 125;

every 3 months during the first 2 years, every 6 months from 2-5 years, thereafter yearly

Ovarian Cancer **Screening** With Annual Transvaginal Sonography

Findings of 25,000 Women Screened

Statistical Evaluation of Screening According to Year of Trial Entry, Family History of Ovarian Cancer, and Menopausal Status

Variable	Total no. of cases	1987 to 2001	2001 to present	No family history	Family history	Premenopausal	Postmenopausal
Total	25,327	16,242	9085	19,270	6057	7078	18,249
TP	51	23	28	42	9	7	44
FP	313	238	75	227	86	72	241
FN	9	4	5	6	3	1	8
TN	24,954	15,977	8977	18,995	5959	6998	17,956
Sen	0.85	0.851	0.849	0.875	0.75	0.875	0.846
Spec	0.987	0.985	0.992	0.988	0.986	0.989	0.986
PPV	0.140	0.088	0.271	0.156	0.095	0.088	0.154
NPV	0.9996	0.9997	0.9994	0.9997	0.9995	0.9998	0.9996
Screening, y*	107,276	90,540	16,736	78,397	28,879	37,683	82,811

TP indicates true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; Sen, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

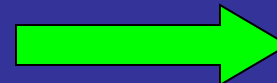
* The screening algorithm changed, so that unilocular ovarian cysts that measured ≤ 5 cm in greatest dimension were followed sonographically and were not removed surgically.

VPP per CA 125



10%

**VPP per CA 125 e valutazione
ecografica della pelvi**



20%