

Casi clinici

Cancro ovarico, l'importanza di scelte terapeutiche condivise con la paziente

Redazione *ClinicalPractice*

Introduzione

Il 15-20% dei tumori ovarici è di natura maligna e di questi il 90% è diagnosticato in donne in età superiore ai 40 anni. Il 5-10% dei tumori ovarici è definito a malignità intermedia (borderline). A differenza dei tumori maligni, che si osservano prevalentemente in età avanzata, i tumori borderline sono più comuni in donne giovani con picco di incidenza nella quarta e quinta decade. Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1,8%, ma sale al 20-60% tra le donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2.

Il seguente caso fa riferimento a una donna in giovane età con neoplasia ovarica a decorso indolente verso la quale si è adottata una gestione condivisa con la paziente stessa.

Descrizione del caso

Storia clinica

La paziente è una giovane donna di 42 aa, libero professionista. Il 18/12/2014 la paziente si presenta a visita per algie pelviche. All'anamnesi patologia remota non si evidenziano comorbidità di rilievo.

La TC riscontra una massa pelvica e la presenza di carcinosi peritoneale. Il dosaggio del CA125 preintervento rileva un valore di 4150 UI/ml.

Nel gennaio 2015 la signora viene pertanto sottoposta a intervento chirurgico con citoriduzione primaria di neoplasia ovarica avanzata, isteroannessiectomia, deperitoneizzazione pelvica completa, omentectomia radicale, stripping del diaframma destro, appendicectomia ed exeresi di noduli peritoneali con tumore residuo intraddominale al termine dell'intervento di 1 mm (lesioni DTC). Non lesioni linfonodali macroscopiche a livello retroperitoneale.

L'istologia sul pezzo operatorio rileva un adenocarcinoma scarsamente differenziato (G3) ad istotipo sieroso papillare dell'ovaio (bilaterale) con interessamento diffuso della superficie sierosa peritoneale del connettivo adiposo omentale, in stadio IIC secondo Figo.

Trattamenti in I linea

La paziente viene trattata per 8 cicli con carboplatino - paclitaxel fino al 7 maggio 2015.

Il CA125 che dopo intervento era di 517 UI/ml, si riduce fino a 22 UI/ml al dosaggio effettuato il 10 novembre, ma risale leggermente fino a 43,2 UI/ml il 10 marzo 2016. La RMN torace e addome completo effettuata il 15 marzo 2016 è risultata negativa. La PET total body eseguita il 27 aprile 2016 evidenziava una modesta iperfissazione in sede mediastinica anteriore di pertinenza linfonodale e in sede mediastinica anteriore retrosternale riferibile a timo iperattivo. Linfonodi inguinali bilaterali di tipo reattivo. In conclusione non reperti da riferire con chiarezza alla patologia di base. Si raccomanda monitoraggio a 2-3 mesi.

Il 10 maggio 2016 il CA125 risultava 97,4 UI/ml e il 23 giugno 2016 il CA125 evidenziava una risalita, con un valore di 145,3 UI/ml. Una nuova PET total body (29 giugno) mostrava modesto incremento dell'attività metabolica in sede addomino-pelvica, sospetto per recidiva alla luce del rialzo del marcatore. A metà luglio il CA125 risultava in ulteriore rialzo (275,6 UI/ml). La TC eseguita evidenziava un versamento libero in sede para-rettale destra e un linfonodo di aspetto disomogeneo ante-

segue

riormente al sacro. Il 27 luglio 16 la paziente risulta asintomatica alla visita di controllo. Si discutono le opzioni con la paziente che rifiuta la chemioterapia e preferisce rinviare l'avvio del trattamento. Si programma nuovo dosaggio del CA125 dopo circa 1 mese e successiva rivalutazione.

Trattamenti in II linea

Il 5 settembre 2016 il CA125 raggiunge 583,2 UI/ml. Viene deciso insieme alla paziente l'avvio di un trattamento chemioterapico con carboplatino-doxorubicina liposomiale per 6 cicli con rivalutazione dopo i primi 3 cicli. La rivalutazione dopo III ciclo con TC addome mostra un quadro sostanzialmente invariato, con marcatore tumorale in discesa. Si prosegue con gli ulteriori 3 cicli.

Una nuova TC non rileva addensamenti pleuro-parenchimali con caratteri di evolutività. Stabile l'ipertrofia timica, in assenza di linfonodi di aspetto o dimensioni patologiche in regione ilo-mediastinica. Fegato indenne da alterazioni di densità/enhancement di carattere focale evolutivo; vie biliari non dilatate; colecisti regolare. Pancreas, reni, milza, surreni regolari per aspetto TC; non variazioni della modesta falda ascitica tra le anse intestinali e nello scavo pelvico. Non livelli idroarei intestinali. Non lesioni ossee. Alla visita il 5 aprile 2017 la paziente è in buone condizioni, il Ca 125 è 88 UI/ml. Tuttavia il nuovo dosaggio effettuato il 4 maggio rileva una risalita del CA125 che risulta 128 UI/ml e che raggiunge l'8 settembre 657 UI/ml. La paziente ha quindi una terza recidiva.

Trattamenti in III linea

La TC condotta a fine settembre riscontra alla confluenza delle iliache con la cava inferiore una

voluminosa linfadenopatia di 44 mm di diametro di aspetto francamente patologico con aspetti necrotici al suo interno e un linfadenopatia patologica di circa 18 mm in sede iuxta-iliare epatica. Si decide per esecuzione PET e rivalutazione per chirurgia secondaria associata a chemioterapia pre o postoperatoria.

La PET total body (2 ottobre 2017) evidenzia adenopatia moderatamente iperfissante in sede iliaca comune destra, anteriormente al passaggio lombo sacrale e una ulteriore area ipercaptante in regione ilare epatica. Siconcorda intervento chirurgico.

Il CA125 pre-operatorio ha infatti raggiunto 1531 UI/ml.

Il 7 novembre viene eseguito l'intervento chirurgico di exeresi di due linfadenopatie sede di recidiva di adenocarcinoma ovarico a livello della biforcazione iliaca comune e a livello dell'ilo epatico per via laparotomica con washing peritoneale. Al termine dell'intervento non si reperta macroscopicamente alcuna malattia residua.

Il referto istologico del linfonodo a livello di biforcazione iliaca e di quello a livello dell'ilo epatico documenta metastasi di adenocarcinoma; il quadro morfologico e l'assetto immunofenotipico risultano coerenti con una neoplasia di origine ovarica.

A distanza di un mese dall'intervento il CA125 risulta di 97.9 UI/ml. Ai primi di marzo 2018, tuttavia, dimostra una ripresa biochimica della malattia con CA125 di 578 UI/ml. Una nuova PET total body effettuata a fine marzo mostra la comparsa di accumuli anomali focali di radiofarmaco di verosimile pertinenza linfonodale a livello del seno cardiofrenico

a destra, in sede iliaca comune bilaterale, in sede paraesofagea destra e a ridosso del pilastro diaframmatico a destra, con aree ipercaptanti in mesogastrio ed in sede pelvica mediana/paramediana sinistra. Laboratorio e imaging documentano quindi una quarta recidiva.

Trattamenti in IV linea

La paziente alla visita effettuata a metà aprile 2018 risulta in condizioni generali discrete, salvo algie a livello dell'emitorace di destra. Non calo ponderale, alvo e diuresi riferiti regolari. In attesa esito test genetico BRCA1-2. In considerazione delle caratteristiche metaboliche della neoplasia e delle condizioni cliniche della paziente, si propone trattamento con paclitaxel settimanale.

Alla fine del IV ciclo settimanale il CA125 è 465 UI/ml. Arriva infatti l'esito del test mutazionale di BRCA richiesto attraverso piattaforma che evidenzia mutazione nell'esone 11 di BRCA2.

Trattamenti in V linea

In considerazione della valutazione BRCA si imposta trattamento con carboplatino-taxolo per 6 cicli. Alla fine del VI ciclo (fine settembre 2018) il CA125 risulta di 114 UI/ml.

La TC torace (primi di ottobre) non rileva lesioni parenchimali focali con caratteristiche radiologiche di evolutività, Permane sostanzialmente stabile il tessuto a morfologia triangolare in sede mediastinica anteriore riferibile a residuo timico. La TC addome completo non mostra evidenti segni di recidiva loco-regionale di malattia. In considerazione della risposta terapeutica e del test genetico si discute con la signora la possibilità di avviare trattamento con PARP-inibitore (olaparib).

segue

Trattamento con PARP-I

A fine ottobre 2018 la paziente, in buone condizioni generali e con esami ematochimici nella norma, inizia la terapia di mantenimento con olaparib. A fine novembre le condizioni generali sono stabili. La paziente riferisce mialgie, disgeusia e astenia. Prosegue la terapia con PARP-inibitore. Il dosaggio di CA125 riscontra un valore di 71 UI/ml.

A fine dicembre il CA 125 è in ulteriore discesa (59 UI/ml).

La valutazione effettuata a metà gennaio 2019 riscontra una buona tolleranza al trattamento. Gli esami ematochimici risultano sempre nella norma. Nei controlli successivi si mantengono le buone condizioni generali con normalità degli esami ematochimici. Il farmaco risulta ben tollerato e all'ultimo dosaggio effettuato a fine marzo 2019 il CA125 è di 29 UI/ml per cui si prosegue terapia con il PARP-inibitore.

Discussione

Il caso descritto è complesso e presenta diverse sfaccettature. Innanzitutto risalta l'andamento del CA125 in risposta alle numerose strategie di trattamento messe in atto. E' da notare che il primo intervento ha lasciato un residuo di malattia non trascurabile e il marcatore tumorale ne ha risentito. Dopo exeresi chirurgica radicale l'emivita del CA125 è di circa sei giorni.

La persistenza di livelli superiori alla norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. [85] Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con valori di nadir più bassi hanno una prognosi migliore. [86]

Va tuttavia puntualizzato che il CA125 è un marcatore poco specifico. Il suo dosaggio aumenta in un'ampia varietà di condizioni cliniche: tumori, mestruazione, ovulazione, endometriosi, patologie epatiche, malattie infiammatorie e cisti funzionali. La combinazione di CA125, human epididymis protein 4 (HE4) e stato menopausale aumentano la probabilità della presenza di tumore ovarico maligno. Alcuni studi hanno dimostrato che il CA 125 preoperatorio è più facilmente aumentato nei tumori sierosi rispetto a quelli mucinosi e nei tumori di stadio avanzato piuttosto che in quelli di basso grado

L'incremento del solo CA125 (recidiva biochimica) non costituisce tuttavia indicazione a trattamento in assenza di evidenza clinica/radiologica di ripresa di

malattia. La chirurgia in questo caso non ha avuto un risultato brillante e potrebbe essere stato di aiuto anche il ricorso a una radioterapia (RT). Bisogna ricordare comunque che il trattamento loco-distrettuale eseguito con RT o chirurgia in una malattia che ha un andamento viscerale (essendo il carcinoma ovarico una malattia di ambito peritoneale), non è tuttavia sufficiente.

Le recidive osservate dopo terapia con platino potrebbero fare pensare a una insensibilità al farmaco e quindi a un uso off label di olaparib. Tuttavia va ricordato che l'intervallo libero da platino è stato allungato e si è deciso di utilizzare taxolo settimanale con buoni risultati. Bisognerebbe considerare che il platino, dopo un certo periodo, recupera attività. Se si riesce con chirurgia o trattamenti diversi dal platino ad allungare l'intervallo si può ottenere un migliore risultato quando si ricorrerà nuovamente al platino.

La sensibilità verso l'intervallo libero da platino cambia quindi il modo di leggere questa caratteristica. Se si riesce a distanziare l'uso del platino nelle pazienti che abbiano dimostrato una volta la platino-sensibilità si può ottenere un vantaggio strategico. L'impiego del PARP-inibitore si è dimostrato infatti efficace con una buona tollerabilità.