



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

CORSO DI DOTTORATO IN SCIENZE MEDICHE, CHIRURGICHE E  
SPERIMENTALI

*Coordinatrice del Corso: Prof.ssa Margherita Maioli*

CURRICULUM IN SANITÀ PUBBLICA

XXXVIII ciclo

### **Chirurgia Conservativa dei tumori ovarici borderline in età riproduttiva: analisi dei fattori di rischio delle recidive**

**Tutor:**

Prof. Andrea Fausto Piana

**Co-Tutor:**

Prof. Marco Petrillo

**Dottoranda:**

Dott.ssa Ailyn Mariela Vidal Urbinati

A.A. 2023/2025

# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	4
.....	
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	7
<b>1.1 Classificazione istologica dei BOT</b> .....	7
<b>1.2 Sottotipi Istologici dei Tumori Borderline Ovarici</b> .....	9
<b>1.3 Sviluppo e comprensione storica della categoria</b> .....	23
<b>1.4 Stadiazione secondo il sistema FIGO ed evoluzione dei criteri</b> .....	24
<b>1.5 Fattori eziologici e di rischio nello sviluppo dei BOT</b> .....	26
<b>1.6 PFS e dati sulla sopravvivenza libera da progressione</b> .....	28
<b>1.7 Fattori prognostici di rischio di recidive</b> .....	30
<b>1.8 Sopravvivenza globale (OS) e prospettive prognostiche</b> .....	33
<b>1.9 Follow-up clinico e sorveglianza</b> .....	35
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	38
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	40
<b>3.3 Disegno dello studio</b> .....	40
<b>3.4 Caratteristiche del campione</b> .....	40
<b>3.5 Raccolta, gestione e sicurezza dei dati</b> .....	41
<b>3.6 Variabili analizzate</b> .....	41
<b>3.7 Modalità di follow-up</b> .....	43
<b>4. ANALISI STATISTICA</b> .....	44

<b>5. RISULTATI</b> .....	45
<b>5.1 Caratteristiche della popolazione dello studio</b> .....	45
<b>5.2 Analisi dei risultati Secondo i Fattori di Rischio Analizzati</b> .....	49
<b>5.2.1 Stadio FIGO</b> .....	49
<b>5.2.2 Istologia tumorale</b> .....	53
<b>5.2.3 Tipo di intervento chirurgico</b> .....	54
<b>5.2.4 Cellule tumorali maligne (CTM)</b> .....	54
<b>5.3 Modello multivariato (aggiustato per i principali covariati)</b> .....	62
<b>5.3.1 Variabili continue (modello univariato)</b> .....	62
<b>5.3.2 Variabili categoriali</b> .....	63
<b>5.4 Modello univariato e multivariato (aggiustato per i principali covariati)</b> .....	68
<b>5.5 Outcome Riproduttivo</b> .....	75
<b>6. DISCUSSIONE</b> .....	76
<b>7. CONCLUSIONI</b> .....	94
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b> .....	96

## RIASSUNTO

I tumori ovarici borderline rappresentano una categoria intermedia tra benignità e malignità che, negli ultimi decenni, è stata sempre più chiaramente definita in ambito ginecologico-oncologico. La loro classificazione istologica include vari sottotipi (sieroso, mucinoso, endometrioidi, etc.), con comportamenti clinici leggermente differenti ma accomunati dall'assenza di invasione stromale. Storicamente riconosciuti da FIGO e WHO già dagli anni '60-'70, i BOT sono oggi compresi come neoplasie a basso potenziale maligno, spesso precursori dei carcinomi di basso grado, soprattutto nella variante sierosa. La prognosi è eccellente nella maggior parte dei casi: le pazienti hanno sopravvivenze a 10 anni prossime alla totalità per gli stadi iniziali, e comunque molto elevate anche per gli stadi avanzati rispetto ai carcinomi ovarici. I progressi nella comprensione dei fattori prognostici – come stadio, impianti, tipo di chirurgia – hanno permesso di personalizzare la gestione, favorendo approcci conservativi nelle giovani senza compromettere la sicurezza a lungo termine. Sul fronte eziologico, l'identificazione di fattori di rischio riproduttivi (ovulazione incessante, infertilità, endometriosi, fumo per le mucinose) aiuta a delineare la popolazione a rischio e suggerisce possibili strategie di prevenzione e sorveglianza. Infine, il follow-up prolungato e accurato è parte integrante della cura, data la possibilità di recidive molto tardive: grazie a una stretta sorveglianza, anche queste eventuali recidive possono essere trattate con successo. In definitiva, le pazienti con tumore ovarico borderline possono essere rassicurate riguardo alla ottima prognosi e alla qualità di vita che le attende, pur enfatizzando l'importanza di aderire ai controlli programmati. Le linee guida internazionali (es. ESGO-ESHRE per preservazione della fertilità nei BOT, raccomandazioni NCCN sul follow-up) concordano su un approccio multidisciplinare: chirurgia ginecologica esperta, decisioni personalizzate caso per caso, e follow-up a lungo termine. Continuare la ricerca su questi tumori è fondamentale per affinare ulteriormente i criteri diagnostici (ad es. identificazione molecolare precoce di caratteristiche di aggressività) e garantire che ogni paziente riceva la terapia più appropriata con il minimo impatto sulla sua vita e la massima garanzia di guarigione duratura.

**Scopo dello studio:** Il presente studio si propone di analizzare le caratteristiche cliniche e istopatologiche, nonché i fattori prognostici correlati alla sopravvivenza libera da malattia nel carcinoma ovarico borderline trattato con approccio conservativo, all'interno di una coorte di pazienti afferenti a un singolo Istituto. Inoltre, sono stati investigati i fattori di rischio associati alla recidiva, con

particolare attenzione agli esiti riproduttivi e alla sicurezza delle multiple procedure chirurgiche conservative.

**Materiale e metodo:** È stata condotta un'analisi retrospettiva su tutte le pazienti afferenti alla Divisione di Ginecologia Chirurgica e all'Unità di Ginecologia Preventiva dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, sottoposte a chirurgia conservativa per tumore ovarico borderline tra il 1997 e il 2016. I casi operati in altre strutture sono stati revisionati istologicamente e sottoposti a ri-stadiazione presso lo stesso Istituto. Per ciascuna paziente sono stati raccolti dati demografici, clinico-strumentali, chirurgici e istopatologici alla diagnosi, nonché eventuali informazioni relative a recidiva ed esiti riproduttivi. Il follow-up è stato eseguito secondo un protocollo standardizzato: controlli trimestrali clinico-ecografici e sierologici nei primi due anni, semestrali nei tre successivi e, successivamente, ogni sei mesi. Nei casi di recidiva trattati con ulteriore chirurgia conservativa, la stessa sequenza di sorveglianza è stata ripetuta.

**Risultati:** Sono state analizzate 278 pazienti sottoposte a trattamento conservativo per BOT (FIGO I 62,9%; II 16,9%; III 20,1%) con età media alla diagnosi 29,8 anni. All'avanzare dello stadio aumentavano in modo significativo CA125, presenza di CTM nel liquido peritoneale e ascite; l'istotipo più frequente era il sieroso (45%), con quota micropapillifera marcatamente più alta in stadio III. La strategia chirurgica variava per stadio (più enucleazioni monolaterali e laparoscopia in I; più interventi bilaterali e laparotomia in III). Durante il follow-up si sono registrate 127 pazienti recidivate (209 eventi complessivi): assenza di recidiva nel 74,3% delle pazienti in stadio I vs 19–21% in II–III; le recidive multiple erano concentrate negli stadi avanzati (fino a 5 episodi, esclusivamente in III). La RFS mediana non era raggiunta in I, mentre risultava 28,3 mesi in II e 23,4 mesi in III (log-rank I vs II/III  $p < 0,001$ ; II vs III  $p = 0,85$ ). In Cox multivariato, lo stadio II vs I aumentava il rischio di prima recidiva (HR 3,25), mentre l'istotipo mucinoso risultava protettivo; CTM e CA125 perdevano significatività dopo aggiustamento. Nel modello per eventi ricorrenti (Anderson–Gill), lo stadio III incrementava il rischio di  $\geq 2$  recidive (HR 2,41). La progressione a carcinoma invasivo è stata rara (15 episodi complessivi, pattern crescente con numero di recidive e concentrazione negli stadi avanzati). La sopravvivenza globale è risultata elevata (5 decessi; OS 98,2%). Sul piano riproduttivo, 70 pazienti hanno concepito (133 gravidanze; 81,2% nati vivi), inclusi 29 concepimenti in presenza di malattia clinicamente evidente; la gestione chirurgica in gravidanza è

stata per lo più differita a taglio cesareo o post-partum, con un solo intervento laparoscopico nel II trimestre e esito a termine.

**Conclusioni:** I risultati di questo ampio studio retrospettivo confermano che lo stadio FIGO rappresenta il principale determinante prognostico nei BOT trattati con chirurgia conservativa, con una netta differenza di rischio tra stadio I e stadi avanzati. L'istotipo mucinoso si associa a prognosi favorevole, mentre le varianti sierose, in particolare quella micropapillifera, mostrano un maggiore rischio di recidiva. Sebbene le recidive siano frequenti, soprattutto negli stadi II–III, la progressione a carcinoma invasivo rimane un evento raro e la sopravvivenza globale si mantiene elevata. Inoltre, gli esiti riproduttivi risultano soddisfacenti, con tassi di concepimento e nati vivi paragonabili alla popolazione generale, anche in presenza di recidive multiple. Tali evidenze supportano la fattibilità e la sicurezza della chirurgia fertility-sparing nelle pazienti selezionate, pur richiedendo un follow-up prolungato e personalizzato nei casi a maggior rischio.

# 1. INTRODUZIONE

Il tumore ovarico borderline (in inglese *Borderline Ovarian Tumor*, BOT) rappresenta un'entità distinta tra i neoplasmi epiteliali dell'ovaio, caratterizzata da comportamento intermedio tra benignità e malignità. Si tratta di tumori non invasivi a potenziale maligno incerto, che colpiscono tipicamente donne più giovani rispetto al carcinoma ovarico invasivo, spesso diagnosticati in stadio iniziale e associati a prognosi generalmente favorevole [1]. I BOT costituiscono circa il 15–20% di tutti i tumori ovarici epiteliali (considerati nel gruppo delle neoplasie “maligne” dell'ovaio), con un'incidenza stimata di ~1,8–4,8 casi per 100.000 donne/anno e. dal punto di vista clinico, le pazienti con BOT sono più giovani rispetto alle pazienti con carcinoma ovarico invasivo. Pur avendo un decorso indolente, i BOT possono dare origine a recidive tardive anche molti anni dopo il trattamento iniziale. Le analisi molecolari hanno inoltre evidenziato che questi tumori condividono caratteristiche con i carcinomi ovarici di tipo I (basso grado), suggerendo una correlazione patogenetica con i carcinomi sierosi di basso grado e altri tumori epiteliali indolenti [1].

## 1.1 Classificazione istologica dei BOT

I tumori borderline dell'ovaio si classificano in base al loro *istotipo* epiteliale, analogamente ai carcinomi ovarici epiteliali maligni [2]. I due tipi più comuni sono: sieroso e mucinoso, che insieme costituiscono la grande maggioranza dei BOT. In particolare, circa il 53–65% dei BOT sono di tipo *sieroso*, mentre i BOT *mucinosi* rappresentano circa il 32–42% [1,3–5]. Le forme non sierose né mucinose (meno del 5% dei casi) comprendono i rari BOT *endometrioidi*, a *cellule chiare* e di tipo *Brenner* (tumore transizionale borderline) [1,3–5].

Dal punto di vista patologico, i BOT presentano proliferazione epiteliale atipica, stratificazione cellulare e papille intricate, in assenza di invasione dello stroma ovarico – criterio fondamentale che li distingue dai carcinomi invasivi. Può essere presente atipia nucleare e attività mitotica aumentata, ma senza le caratteristiche di invasività distruttiva proprie del carcinoma [1–3]. In circa il 10% dei BOT possono osservarsi foci limitati di *microinvasione* (infiltrati <5 mm o <10 mm<sup>2</sup> di estensione) nello stroma; tali focolai microinvasivi, sebbene argomento controverso, non sembrano peggiorare significativamente la prognosi in assenza di altre caratteristiche sfavorevoli [4,5].

**BOT sieroso:** è la variante più comune. Macroscopicamente spesso si presenta come cisti unilaterale multiloculare con vegetazioni papillari. Circa un terzo dei tumori sierosi borderline è bilaterale. Nel 35% dei casi in stadio avanzato si riscontrano impianti peritoneali (ovvero disseminazioni superficiali del tumore su peritoneo/omento); di questi, fino al 15–25% possono mostrare caratteristiche di invasività microscopica (*impianti invasivi*) [1,2,4,6]. Inoltre, nei BOT sierosi avanzati può esservi interessamento linfonodale (linfonodi pelvici, paraaortici, ecc.) in circa il 27% dei casi [2,5]. Dal punto di vista istologico si distinguono due sottotipi di sieroso borderline: uno tipico (circa 90% dei casi) e uno micropapillare (circa 10%). Il *pattern micropapillare* si definisce per la presenza di strutture papillari sottili e ramificate estese (>5 mm o >10% del tumore) [1,7]. Questo sottotipo è stato associato in passato a prognosi peggiore, in quanto correlato a maggiore frequenza di bilateralità, impianti peritoneali (spesso invasivi) e recidive come carcinoma invasivo [3–6]. Tuttavia, evidenze più recenti suggeriscono che nei BOT sierosi micropapillari senza impianti invasivi (stadio I o con soli impianti non invasivi) la prognosi sia sovrapponibile a quella dei BOT sierosi classici. Pertanto, si può concludere che la presenza e l’invasività degli impianti peritoneali sono gli elementi chiave nel determinare l’evoluzione maligna, piuttosto che il pattern istologico micropapillare in sé [5].

**BOT mucinoso:** sono in genere tumori di grandi dimensioni, spesso multiloculari e generalmente *unilaterali* [1]. Solo circa il 5% dei casi è bilaterale e, in tali circostanze, va sempre esclusa la possibilità che si tratti di una metastasi ovarica da carcinoma mucinoso di origine intestinale (ad esempio dall’appendice) [4,6]. Gli impianti peritoneali sono rari nei BOT mucinosi (~15% dei casi) e, se presenti, spesso suggeriscono una forma “mista” o una origine extraovarica (ad esempio carcinoma appendicolare). Istologicamente si distinguono due sottotipi di BOT mucinoso: il tipo intestinale (85–90% dei casi), che presenta epitelio simile a quello gastrointestinale e ha comportamento generalmente limitato; e il tipo endocervicale (detto anche *mülleriano* o sieromucinoso), che rappresenta il 10–15% dei BOT mucinosi. Il sottotipo endocervicale è più spesso bilaterale ( $\geq 40\%$  dei casi) ed è frequentemente associato a endometriosi ovarica (nel 20–30% dei casi) [2]. Proprio quest’ultima variante “mista” sieroso-mucinoso ha portato all’introduzione, nella classificazione WHO (World Health Organization) 2014, del termine *tumore sieromucinoso borderline* per enfatizzare la compresenza di cellule di differente tipo mülleriano (endocervicali, sierose, endometrioidi) [8]. Le forme borderline *endometrioidi* e *a cellule chiare* dell’ovaio sono molto rare e spesso riscontrate in associazione a endometriosi pelvica (analogamente ai rispettivi carcinomi epiteliali). Infine, il *tumore di Brenner borderline* (transizionale) è un’ulteriore rarità

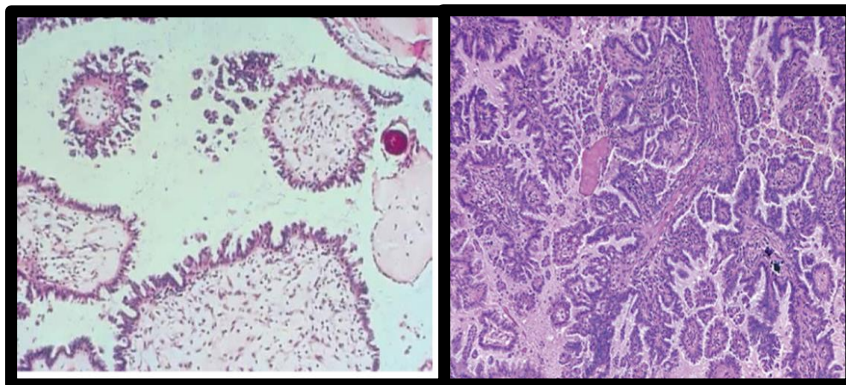
istologica e presenta cellule uroteliali atipiche senza invasione dello stroma (corrispondente “borderline” del tumore di Brenner benigno) [1,2,4,6].

## 1.2 Sottotipi Istologici dei Tumori Borderline Ovarici

### Tumore Sieroso Borderline

Il tumore sieroso borderline (detto anche tumore sieroso atipico proliferativo) è il sottotipo più comune (~60% dei BOT). Istologicamente è composto da numerose strutture papillari con ramificazioni gerarchiche su base fibrovascolare [9–11]. Le papille maggiori presentano assi stromali fibrosi spesso con corpi di Psammoma calcificati (presenti in ~50% dei casi). Da queste si dipartono papille secondarie e terziarie con proliferazione epiteliale stratificata, gemmazione di nuovi epiteli e piccoli aggregati cellulari flottanti nel liquido cistico [9,10] (Fig 1)

**Fig 1**

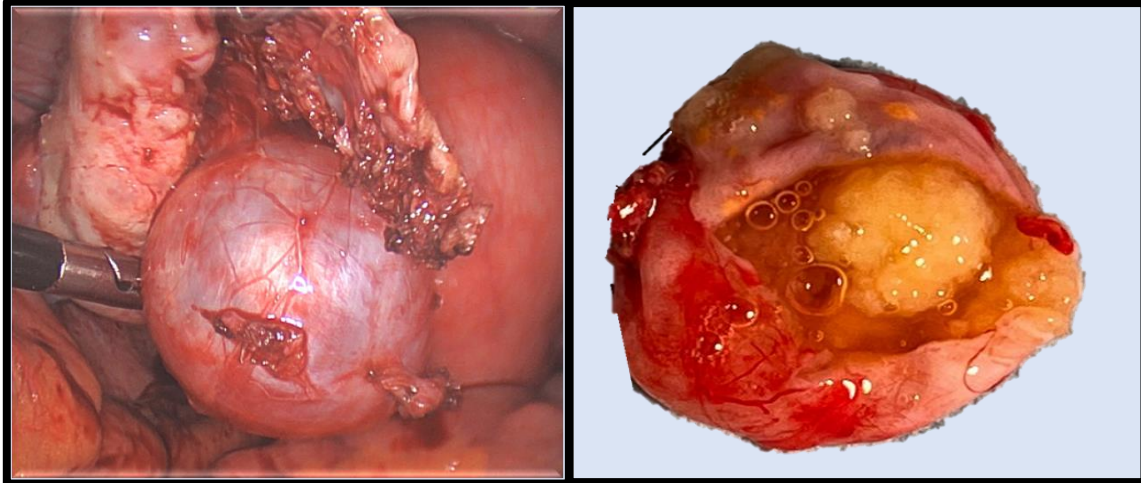


*Tumore sieroso borderline “variante tipica”: schema di ramificazioni gerarchiche, con papille irregolari che si diramano progressivamente fino a piccole isole distaccate.*

L’epitelio di rivestimento è simile a quello tubarico, costituito da cellule colonnari cigliate e cellule secernenti con nuclei rotondeggianti. Si osservano anche cellule “hobnail” (a chiodo di tappezziere, con citoplasma sporgente e nucleo apicale) e cellule eosinofile a citoplasma moderato [11]. I nuclei mostrano atipie di grado lieve-moderato, con modesta variazione di forma e dimensione; le mitosi sono presenti ma occasionali (raramente >4 per 10 HPF) [10]. Non si riscontra necrosi né caratteristiche citologiche di alto grado (che distinguerebbero il carcinoma sieroso di alto grado).

Sul piano macroscopico, i tumori sierosi borderline presentano spesso componenti cistiche con escrescenze papillari all'interno e/o sulla superficie ovarica. Possono essere bilaterali nel 15–25% dei casi [12]. (Fig 2)

**Fig 2**

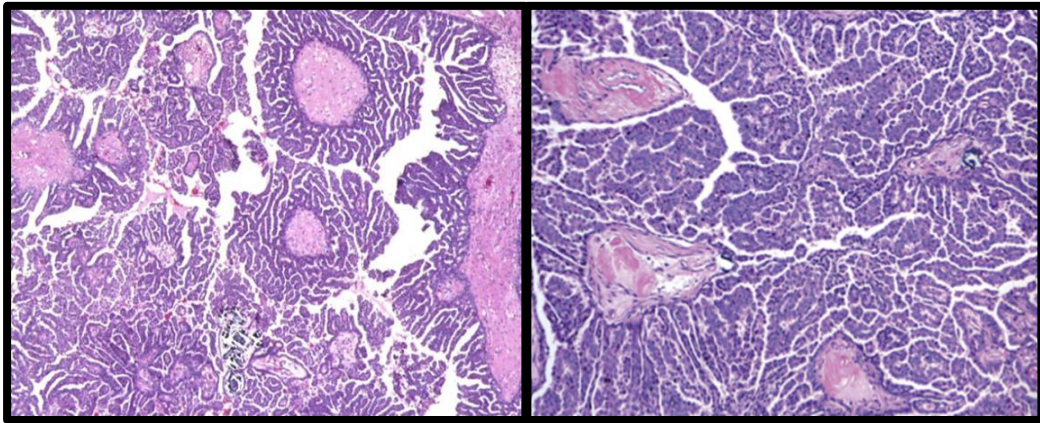


*Tumore sieroso borderline: formazione cistica con papille all' suo interno*

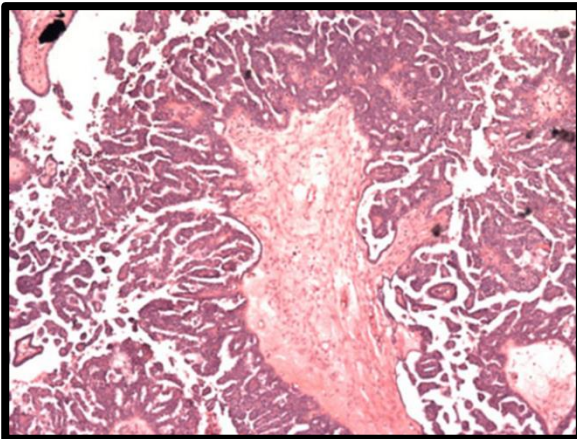
L'invasione stromale è assente per definizione, sebbene sia consentita la microinvasione, cioè foci microscopici di invasione dello stroma  $\leq 5$  mm nel diametro massimo (presenti in  $\sim 10$ – $15\%$  dei casi) [9]. Istologicamente la microinvasione si manifesta come piccoli nidi cellulari eosinofili isolati nello stroma o come focolai infiltrativi millimetrici, senza però evolvere in invasione estesa [13].

Un importante sottotipo è il tumore sieroso borderline a pattern micropapillare. Si caratterizza da sottilissime papille filiformi, allungate ( $>5$  volte più lunghe che larghe) senza asse fibrovascolare, che si dipartono a “testa di Medusa” da papille maggiori edematose. Possono formare anche aree cribiformi (“ponti romani” tra papille) (Fig 3 e Fig 4). Se il pattern micropapillare/cribriforme costituisce  $\geq 10\%$  del tumore (o un'area  $>5$  mm), si definisce tumore sieroso borderline micropapillare. Questo non presenta atipie nucleari di alto grado (al più lievemente maggiori del sieroso convenzionale) [9,10,14,15].

**Fig 3**



**Fig 4**



*Tumore sieroso borderline “variante micropapillare” schema di ramificazioni non gerarchiche, con sottili papille 5 volte più lunghe che larghe, originate da una papilla più grande e frequentemente fibrotica (Fig 3-4)*

### **Tumore Borderline Mucinoso (Tipo Intestinale)**

I tumori mucinosi borderline dell’ovaio (noti anche come tumori mucinosi atipici proliferativi) costituiscono il secondo istotipo per frequenza (30–50% dei BOT) [12]. Secondo la classificazione OMS 2020, questa categoria include solo i tumori con differenziazione di tipo gastrointestinale, mentre le forme con fenotipo endocervicale-mulleriano sono state escluse da questa definizione e riclassificate a parte [16].

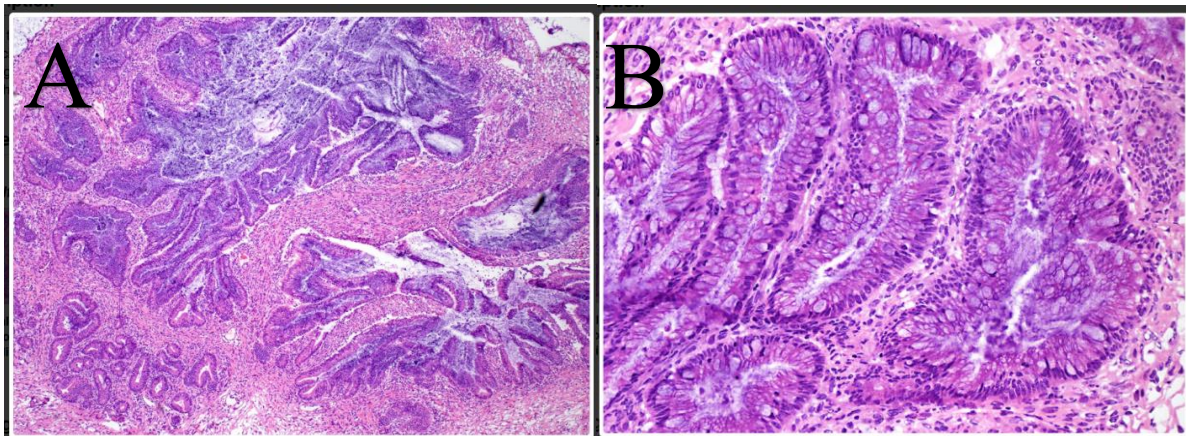
I tumori mucinosi borderline si presentano spesso come grandi masse cistiche multiloculari, di diametro medio ~20 cm; contengono materiale mucinoso denso. Sono quasi sempre unilaterali

(bilateralità molto rara, e in tal caso va esclusa una natura metastatica) [12]. La superficie esterna dell'ovaio è liscia e integra nella maggior parte dei casi (stadio I). È raro riscontrare diffusione extraovarica; in caso di interessamento peritoneale diffuso mucinoso, bisogna considerare la possibilità di una origine metastatica (es. appendice) anziché un BOT mucinoso primario.

Microscopicamente si osserva un epitelio mucosecerno di tipo intestinale che riveste le cisti e forma proliferazioni esofitiche verso il lume. L'architettura è complessa ma non francamente invasiva: presenza di proliferazioni papillari intracistiche lievi, rilievi villoglandolari e "tufting" (estroflessioni a ciuffo) dell'epitelio. Le ghiandole sono spesso dilatate con contenuto di mucina intraluminale abbondante [17].

L'epitelio ricorda quello di un adenoma villosa intestinale a basso grado. È costituito da cellule mucipare cilindriche con cellule caliciformi ben rappresentate, spesso con cellule di Paneth (granuli eosinofili) e cellule endocrine sparse, a riprova della differenziazione di tipo GI. I nuclei mostrano ipercromasia, affollamento e stratificazione, con atipie citologiche lievi-moderate. È presente attività mitotica maggiore che nelle lesioni benigne (compatibile con displasia di basso grado), ma senza atipie marcate [17] (Fig 5).

**Fig 5**



*A. Architettura complessa con "Tufting" e formazione di villi con abbondante mucina nel lume*

*B. Immagine con maggior ingrandimento di epitelio di tipo mucinoso con cellule caliciformi, ipercromasia nucleare e affollamento cellulare [17].*

## **Varianti e caratteristiche speciali:**

- **Mucinoso borderline con carcinoma intraepiteliale:** in ~20–30% dei casi si riscontrano focolai di “carcinoma intrapiteliale” o displasia di alto grado, definiti da atipia citologica marcatamente maggiore (nuclei pleomorfi, stratificazione disordinata) ma ancora confinati all’epitelio, senza invasione. Tali aree assomigliano alla displasia grave o carcinoma in situ intestinale [17].
- **Mucinoso borderline con microinvasione:** circa il 5–10% presenta foci microscopici di invasione stromale limitata. Per convenzione, la microinvasione è definita da foci invasivi  $\leq 5$  mm e occupanti  $< 10$  mm<sup>2</sup> di stroma. In queste aree le cellule mantengono atipia non superiore a quella del restante tumore borderline. Importante: piccole aree di mucina extracellulare nello stroma con reazione infiammatoria (“pseudomixoma”) non sono di per sé indice di invasione e vanno distinte dall’invasione neoplastica vera [17].
- **Noduli murali:** occasionalmente, nei tumori mucinosi borderline di grandi dimensioni si osservano noduli macroscopici sulla parete cistica. Istologicamente possono essere di tre tipi: noduli simil-sarcoma reattivi (cellule fusate e giganti infiammatorie) benigni, noduli di carcinoma anaplastico (focolai di carcinoma indifferenziato) o veri sarcomi secondari (rari). Questi noduli non fanno parte del tumore borderline stesso ma rappresentano alterazioni secondarie che possono influenzare la prognosi [17].

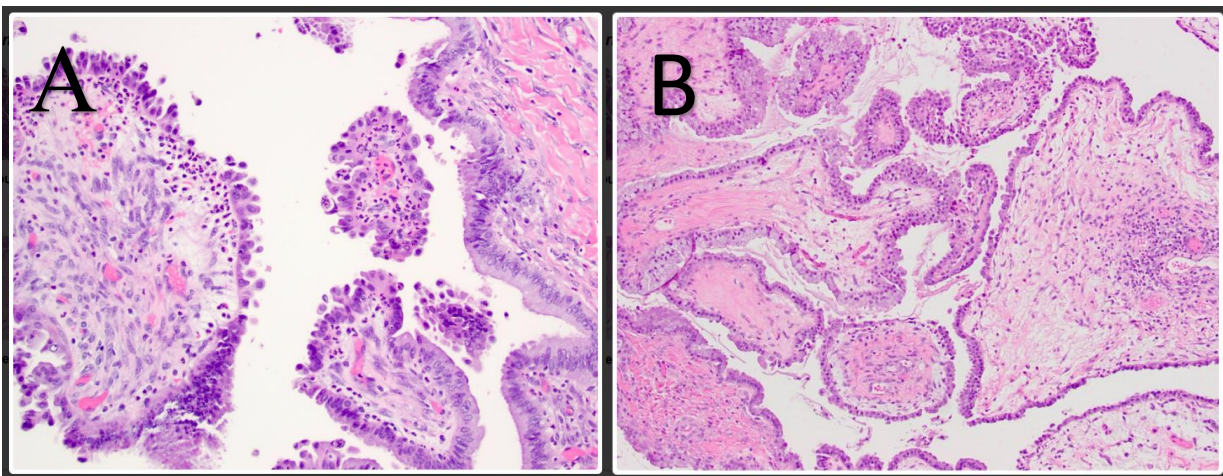
## **Tumore Borderline Seromucinoso (Mülleriano, Tipo Endocervicale)**

Il tumore sieromucinoso borderline è un sottotipo meno comune (un tempo classificato come “borderline mucinoso tipo endocervicale”, ora entità separata). Rappresenta circa il 5–10% dei BOT e colpisce donne più giovani (età media ~34–39 anni), spesso in associazione con endometriosi ovarica. Macroscopicamente, sono tipicamente tumori papillari (talora con componenti cistiche) di dimensioni moderate (mediamente 5–10 cm) e in una percentuale possono essere bilaterali (alcune serie riportano fino al ~30–40% di bilateralità) – analogamente ai sierosi [18].

Istologicamente, il tumore sieromucinoso borderline è una neoplasia papillare con ramificazione gerarchica delle papille, molto simile morfologicamente al sieroso, ma con una differenza chiave:

l'epitelio di rivestimento è composto da una commistione di più tipi cellulari di origine mülleriana (Fig 6). Si osserva infatti un mix di cellule endocervicali mucipare, cellule ciliate tipo tubarico, cellule endometrioidi, cellule "hobnail" chiare, cellule squamoidi metaplastiche e altre cellule eosinofile indifferenziate. Questa eterogeneità cellulare è tipica del sieromucinoso e lo distingue dal sieroso puro (che ha un singolo tipo cellulare). Le cellule generalmente presentano nuclei uniformi e atipia lieve, con eventuale focale ipercromasia e qualche mitosi ma assenza di nuclei francamente atipici [18].

**Fig 6**



*A. Strutture papillari contenenti neutrofili, rivestite da tipi cellulari misti di origine mulleriana.*

*B. Papille fibrose rivestite da tipi cellulari misti (endocervicali, ciliate ed eosinofile aspecifiche)*

Le papille hanno un centro stromale fibroso o edematoso spesso infiltrato da denso infiltrato infiammatorio (neutrofili, eosinofili), altra caratteristica frequentemente osservata. Talora coesiste un cistoadenoma endometrioso o focolai di endometriosi adiacenti, suggerendo un legame patogenetico. Importante notare che non vi è invasione stromale; anche in questo sottotipo può essere descritta raramente microinvasione microscopica, ma è eccezionale [18].

Istologicamente, il sieromucinoso borderline può ricordare un sieroso papillare; ai fini diagnostici aiutano l'eterogeneità cellulare (diversi tipi di cellule Mülleriane presenti) e lo studio immunohistochimico: tipicamente WT1 è negativo o focale, mentre nel sieroso classico è diffusamente

positivo. Inoltre, a differenza dei mucinosi intestinali, CK20 e CDX2 sono in genere negativi (possono essere debolmente positivi solo in rari casi), mentre marcatori come ER/PR possono essere positivi per la componente endometrioide [18].

### **Tumore Borderline Endometrioide**

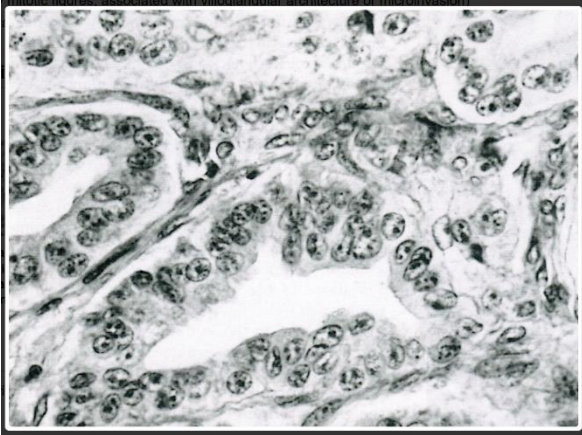
Il tumore endometrioide borderline (chiamato anche tumore endometrioide atipico proliferativo) è raro, costituendo meno del 5% dei BOT. Colpisce tipicamente donne di età medio-alta (età media ~55 anni). Spesso è associato a endometriosi ovarica (~36% dei casi) e può coesistere con elementi di adenofibroma endometrioide benigno (Fig 7). Quasi tutti i casi sono stadio I alla diagnosi (97%), e l'evoluzione clinica è indolente [19].

Macroscopicamente si presenta spesso come una lesione solido-cistica; in circa metà dei casi è di tipo adenofibromatoso (abbondante stroma fibroso con ghiandole incorporate) e nel 47% è presente differenziazione squamosa (foci di metaplasia squamosa nelle ghiandole), analogamente ai carcinomi endometrioidi [19].

Il tumore è composto da proliferazioni ghiandolari e a volte papillari rivestite da epitelio endometrioide atipico. Si osservano ghiandole di tipo endometriale (simili a quelle dell'endometrio proliferativo) spesso aggregate o cistiche, rivestite da cellule colonnari pseudostratificate. Possono formarsi strutture villoghiandolari complesse e cribriformi. Possono essere marcate le atipie architettureali come papille non ramificate e ghiandole cribriformi, ma manca l'invasione stromale distruttiva, la confluenza ghiandolare diffusa o la scomparsa dello stroma, che sarebbero segni di carcinoma [19].

Nelle aree borderline tipiche, i nuclei sono ingranditi, irregolari e nucleoli evidenti, con mitosi numerose. In circa il 7% dei casi sono state descritte aree di carcinoma intraepiteliale endometrioide all'interno del tumore borderline, con nuclei di alto grado (grado 3) e numerose mitosi associati a pattern architettureale villoghiandolare complesso. E' documentata anche la microinvasione stromale nel ~7% dei casi: foci invasivi misuranti complessivamente  $\leq 10 \text{ mm}^2$  [19].

**Fig 7**



*Tumore borderline endometriode: ghiandole endometrioidi atipiche separate da stroma<sup>1</sup>*

### **Tumore Borderline a Cellule Chiare**

I tumori a cellule chiare borderline (o adenofibromi a cellule chiare atipici proliferativi) sono estremamente rari (<1% dei BOT)(20). Spesso coesistono con aree di carcinoma a cellule chiare: infatti circa il 20% dei carcinomi a cellule chiare ovarici contengono una componente adenofibromatosa benigna o borderline adiacente (Fig 8) [21]. L'età media delle pazienti è postmenopausale (range 36–82 anni) [22]. Di solito il tumore è unilaterale e di dimensioni moderate (alcuni centimetri). La frequente associazione con endometriosi e la presenza di mutazioni ARID1A sia nella componente borderline che nel carcinoma suggeriscono che questi tumori possano originare da lesioni endometriose e rappresentare uno stadio intermedio verso il carcinoma [23].

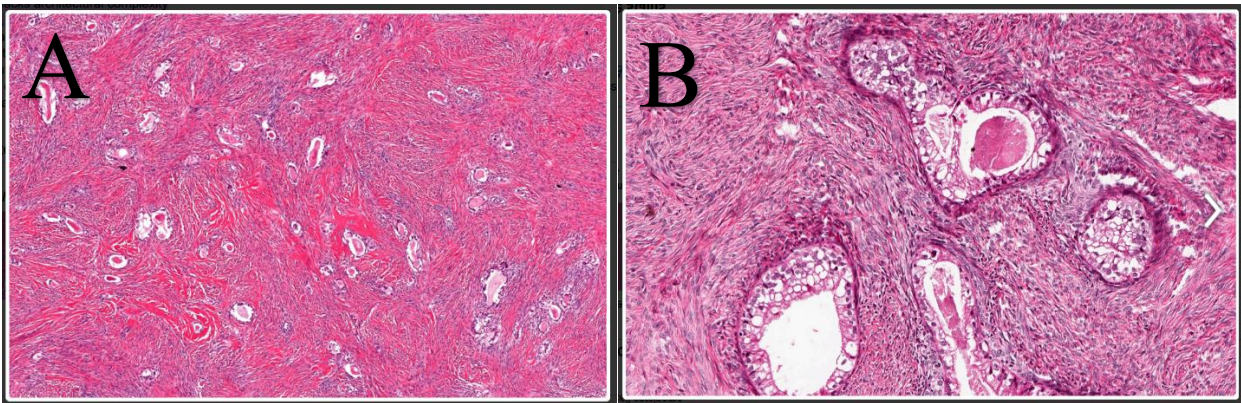
Si tratta tipicamente di tumori adenofibromatosi: cioè cospicuo stroma fibromatoso in cui sono disperse piccole ghiandole e cisti tappezzate da epitelio a cellule chiare. L'architettura è relativamente semplice, senza aree solide, papillari o cribriformi confluenti (che invece sono tipiche del carcinoma). Le ghiandole sono rivestite da 1–2 strati di cellule cuboidali o appiattite con citoplasma chiaro o eosinofilo chiaro e da cellule “hobnail” protrudenti nel lume. A volte all'interno delle cisti si osservano secrezioni eosinofile denso-proteiche [24].

---

<sup>1</sup> Imagine di Bell DA. Scully RE. Atypical and borderline endometrioid adenofibromas of the ovary. A report of 27 cases. Am. J Surg Pathol 1985;9:205-14

Le cellule mostrano atipia citologica di basso grado: nuclei lievemente ingranditi, ipercromi e nucleoli piccoli. Tali atipie nucleari possono essere soggettive, tanto che la distinzione da un adenofibroma completamente benigno può essere difficoltosa se l'atipia è minima. Mitosi poche o assenti. Invasione stromale assente per definizione. Questi tumori mancano di qualsiasi crescita destrutturata: non devono essere presenti focolai confluenti o solidi, né proiezioni papillary complesse. Se tali elementi sono identificati, si deve sospettare una componente di carcinoma a cellule chiare [20].

**Fig 8**



*A. Tumore borderline a cellule chiare comprendente con ghiandole affollate inserite in un stroma fibromatoso prominente*

*B. Ghiandole piccole rivestite da 1-2 strati di cellule cuboidali con citoplasma chiaro, atipia nucleare di basso grado e materiale eosinofilo intraluminale.<sup>2</sup>*

### **Tumore Borderline di Brenner (Transizionale)**

I tumori di Brenner dell'ovaio sono neoplasie delle cellule transizionali (uroteliali) ovariche. I Brenner borderline sono rari (<5% dei BOT) e in genere si presentano in donne di mezza età o anziane (picco V-VI decade). Spesso sono lesioni solido-cistiche di alcuni cm, talora associati a componenti mucinose (es. cistoadenoma mucinoso concomitante nel 10% dei casi) [25].

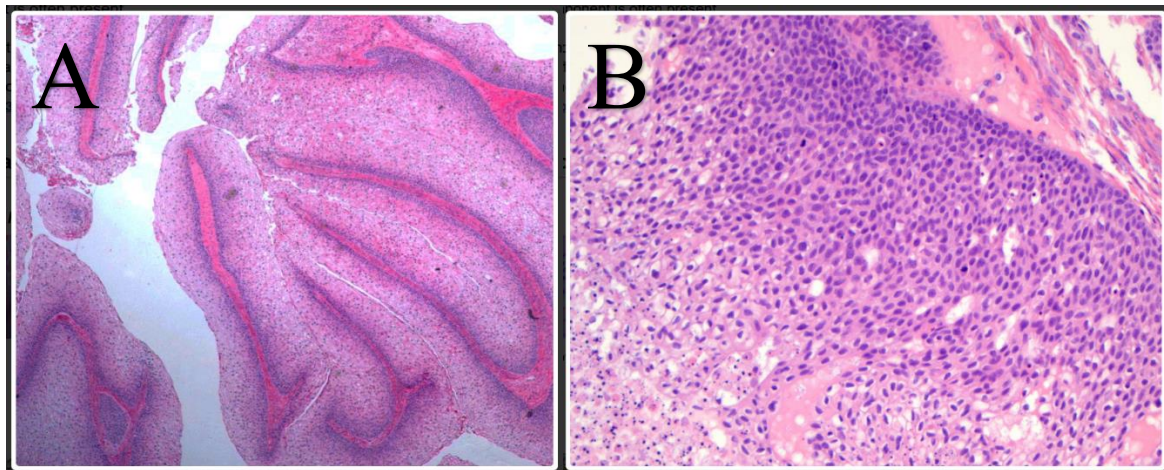
---

<sup>2</sup> Imagine di Bell DA, Scully RE. Atypical and borderline endometrioid adenofibromas of the ovary. A report of 27 cases. *Am. J Surg Pathol* 1985;9:205-14

Questo tipo di tumore borderline mostra tipicamente nelle aree proliferative la presenza di papille con asse fibroso rivestite da epitelio transizionale multistratificato (Fig 9). Ciò contrasta col Brenner benigno in cui le cellule transizionali formano nidi lisci e ben delimitati nello stroma fibroso, di solito monostrato o con pochi strati. Nel borderline, l'epitelio uroteliale diventa più spesso, rivestendo papille o sporgenze solide e può perdere in parte l'organizzazione a nidi. Possono essere presenti foci di epitelio cilindrico ciliato (metaplasia tubarica), così come foci di epitelio mucinoso al centro dei nidi (metaplasia mucinosa), come accade anche nei Brenner benigni [26].

Le cellule transizionali hanno citoplasma eosinofilo chiaro, con tipici nuclei ovali a “chicco di caffè” con solco longitudinale (come negli uroteliomi). Nel Brenner borderline i nuclei mostrano atipia citologica variabile: per lo più di basso grado, ma in alcune aree possono essere moderatamente atipici o raramente marcatamente atipici. Possono vedersi nuclei ingranditi con cromatina irregolare e nucleoli evidenti, che suggeriscono una transizione verso la malignità, ma senza evidenza di invasione stromale. Le mitosi sono rare; un aumento significativo dell'attività mitotica unito ad atipie marcate dovrebbe destare sospetto di carcinoma transizionale (maligno). In molti casi coesiste nel tumore una componente di Brenner benigno a isole, circostante o mista alle aree papillari [26].

**Fig 9**



*A. Esiste una prominente architettura papillare, ricordando le neoplasie uroteliali di basso grado*

*B. L'epitelio transizionale altamente stratificato mostra una moderata atipia<sup>3</sup>*

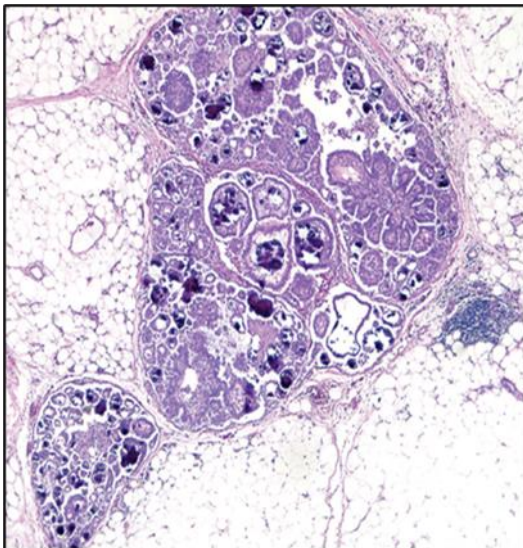
<sup>3</sup> Imagine di Huvila J, Gilks CB. Benign, borderline and malignant Brenner tumors [Internet]. PathologyOutlines.com. 2025. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorb9brenner.html>

## Impianti Peritoneali nei Tumori Borderline Ovarici

Gli impianti sono depositi di cellule tumorali su superfici peritoneali (es. omento, peritoneo pelvico) senza invasione profonda. Si riscontrano in circa il 10% di tutti i BOT, più frequentemente nei sierosi (possono essere presenti fino al ~40% dei sierosi borderline) [12]. Istologicamente e prognosticamente, si distinguono due categorie principali: impianti non invasivi e impianti invasivi.

- **Impianti non invasivi:** rappresentano la maggioranza (~85%) degli impianti [12]. Sono definiti dall'assenza di invasione del tessuto sottostante. Se ne riconoscono due varianti morfologiche:
  - *Impianto epiteliale (Fig 10):* appare come un nodulo ben circoscritto di epitelio proliferante papillare adagiato sulla superficie peritoneale o all'interno di setti fibrosi dell'omento. Microscopicamente si presenta come papille con ramificazioni e assi fibrovascolari simili a quelle del tumore ovarico originale, spesso con rapporto epitelio/stroma alto (molto epitelio, poco stroma reattivo). Non infiltrano il grasso o gli organi sottostanti, restando superficiali. Possono contenere corpo psammomatosi calcifici come il tumore primario [27].

**Fig 10**

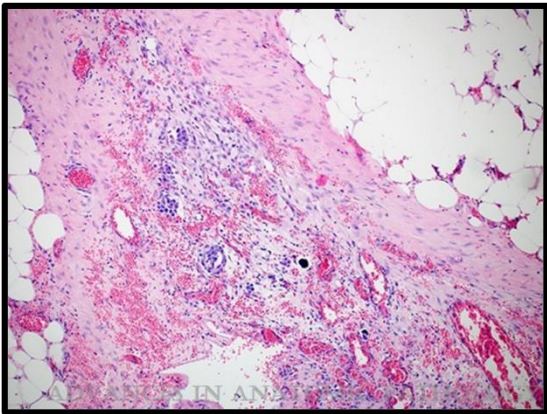


*Impianto epiteliale: lesione ben circoscritta con papille che ricordano il tumore sieroso. Possono osservarsi anche corpi psammomatosi<sup>4</sup>*

<sup>4</sup> Imagine di Jesse K. McKenney, MD,\* C. Blake Gilks, MD, Steve Kalloger et al. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome. Am J Surg Pathol 2016;40:1155–1164

- *Impianto desmoplastico (Fig 11)*: si presenta come una placca fibroblastica spessa che riveste il peritoneo. Istologicamente consiste in proliferazione di fibroblasti e capillari (stroma desmoplastico), circondati da papille o ghiandole parallele o perpendicolari alla superficie sierosa. Possono essere presenti cellule isolate eosinofile simili a quelle viste nella microinvasione a cellule singole. Finché tali focolai rimangono confinati alla reazione desmoplastica superficiale e non invadono il tessuto adiposo sottostante, l’impianto è classificato come non invasivo. Gli impianti desmoplastici sull’ovaio stesso vengono anche detti “auto-impianti” (quando il tumore si ridiffonde sulla superficie dell’ovaio [27]).

**Fig 11**



*Impianto desmoplastico: tessuto omentale con cluster di cellule atipiche in uno stroma fibroblastico<sup>5</sup>*

Istologicamente, sia negli impianti epiteliali che desmoplastici le cellule epiteliali mostrano atipia di grado basso (simili a quelle del tumore borderline) e le mitosi sono rare [27]. Negli impianti desmoplastici, l’abbondante stroma reattivo può contenere infiltrati infiammatori e corpi psammomatosi. Importante è sottolineare che per definizione non vi è infiltrazione distruttiva dei tessuti profondi; le cellule tumorali sono “appoggiate” o incuneate superficialmente ma non erodono la parete peritoneale in profondità.

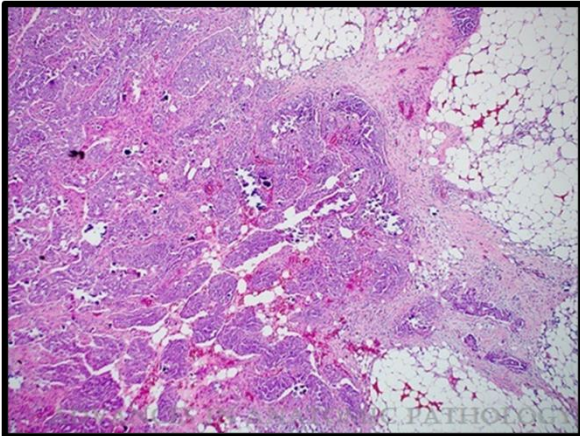
- **Impianti invasivi**: sono quelli in cui le cellule neoplastiche infiltrano attivamente il tessuto sottostante (es. penetrano nel tessuto sottosieroso, nell’omento o negli organi)

<sup>5</sup> Imagine di Jesse K. McKenney, MD,\* C. Blake Gilks, MD,w Steve Kalloger et al. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome. Am J Surg Pathol 2016;40:1155–1164

(Fig 12). Dal punto di vista attuale, tali lesioni non sono più considerate veri “impianti”, ma vengono interpretate come manifestazioni metastatiche di carcinoma sieroso di basso grado (LGSC) insorte nel contesto di un BOT[12,27].

Microscopicamente, un impianto invasivo spesso mostra proliferazione epiteliale più estesa, talora con pattern cribriforme o confluenti di cellule tumorali, costituiti da nidi irregolari e strutture papillari circondate da spazi chiari o fessure di retrazione del tessuto adiposo[27]. In alcuni casi, il pattern di crescita e le caratteristiche citologiche risultano sovrapponibili a quelle del carcinoma sieroso invasivo, motivi per cui queste lesioni sono attualmente considerate biologicamente e clinicamente equivalenti a metastasi di LGSC

**Fig 12**



*Infiltrazione di tessuto omentale da tumore di basso grado corrispondente al precedentemente chiamato impianto invasivo*

Nella tabella 1 vengono riassunti le principali caratteristiche istologiche e cliniche delle categorie di tumore borderline ovarici descritti.

Tab 1

Caratteristica	Sieroso	Mucinoso (intestinale)	Sieromucinoso (endocervicale)	Endometrioidi	Cellule chiare	Brenner (transizionale)
<b>Frequenza</b>	~60% dei BOT	30–50% dei BOT	<10% dei BOT	<5% (raro)	<1% (estremamente raro)	<5% (raro)
<b>Età tipica</b>	20–50 anni (spesso <40)	30–50 anni (media ~48)	20–40 anni (media ~35)	45–65 anni (media ~55)	>45 anni (postmenopausa)	40–60 anni
<b>Associato a</b>	Neoplasie sierose borderline controlaterali (15–25% bilaterale)	Sindrome di pseudomixoma (se metastatico da GI)	<b>Endometriosi ovarica</b> (frequente)	<b>Endometriosi</b> (36% dei casi)	Endometriosi pelvica (spesso)	<b>Walthard rests</b> (isole transizionali ovariche)
<b>Architettura</b>	<b>Papillare</b> ramificata, cistico-papillare	<b>Cistica multiloculare</b> con papilliformazioni/villi interni	<b>Papillare</b> gerarchica (simile al sieroso)	<b>Ghiandolare</b> ± papillare, spesso adenofibroma	<b>Adenofibroma</b> (piccole cisti/glande in stroma denso)	<b>Papillare</b> e a <b>nidi</b> epiteliali nello stroma fibroso
<b>Cellule epiteliali</b>	Tipo <b>tubarico sieroso</b> : cellule colonnari cigliate + cellule secernenti; possibili cellule “hobnail”	Tipo <b>intestinale</b> : cellule mucipare caliciformi, cellule colonnari con <b>Paneth</b> ed endocrine	<b>Miste mülleriane</b> : cellule ciliate sierose, cellule mucinose endocervicali, endometrioidi, squamose, hobnail, chiare	<b>Endometrioidi</b> : cellule simili all’endometrio con possibili foci squamosi	<b>Cellule chiare e hobnail</b> (citoplasma chiaro/glicogenico)	<b>Transizionali (uroteliali)</b> : cellule ovali con citoplasma eosinofilo, nuclei a scanalatura longitudinale (“coffee bean”)
<b>Atipia citologica</b>	<b>Lieve–moderata</b> ; nuclei uniformi, rari nucleoli	<b>Lieve–moderata</b> ; nuclei affollati, ipercromatici ma non anaplastici	<b>Lieve</b> (cellule “blande”), minima atipia	<b>Moderata</b> , talora focalmente severa (nuclei di aspetto maligno) ma limitata	<b>Lieve</b> ; nuclei leggermente aumentati, ipercromici, nucleoli piccoli	<b>Variabile</b> : per lo più lieve, ma possibili focolai moderati/ marcati senza invasione
<b>Mitosi</b>	<b>Scarse</b> , mai elevate (≤4/10 HPF circa)	<b>Presenti</b> (indice proliferativo basso-moderato)	<b>Scarse</b> (mitosi occasionali)	<b>Presenti</b> (possono esservi diverse mitosi soprattutto se nuclei di grado 2–3)	<b>Rarissime</b> o assenti	<b>Rarissime</b> (aumentano solo se trasformazione maligna)
<b>Microinvasione</b>	Possibile (<5 mm, 10–15% casi); due forme: a cellule eosinofile isolate o a piccoli nidi infiltranti	Possibile (<5 mm, rari casi); spesso solo mucina stromale reattiva	Rarissima (riportata aneddoticamente)	Possibile (≤10 mm <sup>2</sup> , ~7% casi) ma prognosticamente irrilevante	Non descritta (ma borderline spesso coesiste con carcinoma invasivo)	Non applicabile (invasione = Brenner maligno)
<b>Impianti peritoneali</b>	~10–40% dei casi hanno <b>impianti</b> ; di solito <b>non invasivi</b> (85%); impianti <b>invasivi</b> <5% (ridefiniti come carcinoma LG)	<b>Molto rari</b> (diffusione peritoneale mucinosa suggerisce metastasi appendicolare)	Rari; possibili impianti simili ai sierosi (non invasivi vs invasivi)	Eccezionali (stadio I nel 97% dei casi)	Rari (eventuali impianti spesso indice di carcinoma associato)	Rari (in borderline puro, di solito confinato all’ovaio)
<b>Prognosi</b>	<b>Eccellente</b> (5a >95% stadi I–III); rischio di progressione solo se impianti invasivi (allora diventa carcinoma LG). Variante micropapillare: più recidive ma sopravvivenza simile se non vi sono impianti invasivi.	<b>Ottima</b> (malattia confinata); recidive rare. Se comparsa di carcinosi mucinosa peritoneale → prognosi severa (spesso carcinoma occulto).	<b>Ottima</b> (borderline sieromucinoso ha eccellente prognosi); casi maligni praticamente non documentati.	<b>Ottima</b> (quasi nessuna recidiva/metastasi documentata); comportamento benigno anche con microinvasione/in situ.	<b>Variabile</b> : se <i>puro borderline</i> → prognosi buona, ma in molti casi prelude o coesiste con carcinoma a cellule chiare che determina l’outcome.	<b>Benigna</b> (tutti i casi borderline segnalati con decorso benigno); rarissima recidiva locale possibile, salvo trasformazione in carcinoma invasivo.

### 1.3 Sviluppo e comprensione storica della categoria

La categoria dei tumori ovarici borderline è stata delineata e compresa nel corso di quasi un secolo. Il primo riconoscimento risale al 1929, quando Taylor descrisse per la prima volta queste lesioni come “*tumori epiteliali ovarici a comportamento intermedio*”, notando la loro evoluzione clinica più lenta e la prognosi nettamente migliore rispetto ai carcinomi maligni (sopravvivenza a 10 anni ~90%)(28). Successivamente, nel 1961 la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) propose il termine “*tumori a basso potenziale maligno*” (tumori LMP, Low Malignant Potential) per identificare tali neoplasie, sancendone l’identità distinta all’interno della classificazione dei tumori ovarici. Questa terminologia fu poi adottata ufficialmente dalla World Health Organization (WHO) nella classificazione del 1973, che introdusse la denominazione “tumore borderline dell’ovaio” per questi tumori con atipie ma senza invasione stromale. Da allora, in letteratura sono stati utilizzati in modo equivalente i termini *borderline*, *LMP* e *tumore proliferativo atipico* per riferirsi a questa categoria [1].

Sul piano terminologico e classificativo, è in corso un dibattito riguardante la denominazione dei sottotipi non sierosi. Alcuni patologi propongono l’utilizzo del termine “tumore proliferativo atipico” per sottolinearne il comportamento biologico a bassa malignità, quasi benigno. Tuttavia, la denominazione “tumore borderline” continua a essere la più comunemente adottata nella pratica clinica e nella letteratura scientifica [8].

Un cambiamento importante è stato introdotto nella classificazione WHO 2014, che ha affrontato la controversia sugli *impianti peritoneali invasivi* associati ai BOT sierosi avanzati. In base alle conoscenze emergenti, si è stabilito che qualsiasi focolaio invasivo in sede peritoneale non debba più essere definito come “impianto di BOT”, bensì vada considerato *carcinoma sieroso di basso grado extraovarico*. In altre parole, un tumore inizialmente diagnosticato come BOT sieroso che presenti localizzazioni peritoneali con invasione stromale viene oggi inquadrato come carcinoma sieroso LG (low-grade) diffuso, data la sua biologica affinità con questi ultimi [8]. Ciò riflette l’idea che i BOT sierosi rappresentino probabilmente il precursore dei carcinomi sierosi di basso grado – ipotesi corroborata da studi molecolari che hanno riscontrato nei BOT sierosi mutazioni tipiche (ad es. di *KRAS*, *BRAF*) analoghe a quelle dei carcinomi sierosi a basso grado, a differenza dei carcinomi ad alto grado (tipo II) caratterizzati da mutazioni di *TP53* [1]. Di contro, gli altri sottotipi di BOT (mucinosi, endometrioidi, etc.), presentandosi quasi esclusivamente confinati all’ovaio, hanno un

comportamento talmente indolente che alcuni autori li considerano separatamente come “tumori proliferativi atipici” a comportamento quasi benigno [8].

Anche l’approccio terapeutico ai BOT è cambiato nel tempo: dagli anni ’70 in poi, riconoscendo l’ottima prognosi e l’età giovane di molte pazienti, si è progressivamente passati da un atteggiamento chirurgico radicale (simile a quello per carcinoma ovarico) a strategie più conservative orientate alla preservazione della fertilità, senza compromettere la sicurezza oncologica [1]. Questo ha reso necessari studi a lungo termine e l’elaborazione di linee guida dedicate. Attualmente, rimangono alcuni ambiti di discussione – ad esempio, la terminologia ottimale, il ruolo di eventuali terapie adiuvanti, la gestione della fertilità e la durata ottimale del follow-up – ma la categoria dei tumori borderline è oggi ben definita nei principali sistemi classificativi internazionali (WHO, FIGO) e nelle linee guida oncologiche ginecologiche (ESGO, NCCN, ecc.), a testimonianza di una comprensione molto più approfondita rispetto al passato.

#### **1.4 Stadiazione secondo il sistema FIGO ed evoluzione dei criteri**

La stadiazione dei tumori ovarici borderline segue gli stessi criteri stabiliti per il carcinoma ovarico epiteliale dall’International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [1,6,4,31]. In sostanza, lo stadio FIGO dipende dall’estensione loco-regionale e a distanza della malattia al momento della diagnosi/chirurgia:

- **Stadio I:** malattia confinata alle ovaie (IA: una sola ovaia, senza interessamento della superficie né rottura capsulare; IB: entrambe le ovaie; IC: rottura capsulare, cellule maligne in ascite/lavaggio o superficie ovarica coinvolta).
- **Stadio II:** estensione del tumore agli organi pelvici (utero, tube) o ad altre strutture pelviche.
- **Stadio III:** diffusione della malattia al di fuori della pelvi (carcinosi peritoneale addominale e/o metastasi ai linfonodi retroperitoneali). Dal 2014, la FIGO suddivide lo stadio III in IIIA1 (solo metastasi linfonodali retroperitoneali, con ulteriore distinzione in base alle dimensioni), IIIA2 (metastasi peritoneali microscopiche extrapelviche), IIIB (metastasi peritoneali macrosc. <2 cm) e IIIC (metastasi peritoneali >2 cm)(8). Nei BOT sierosi, è noto che le metastasi linfonodali possono essere presenti anche in assenza di altre diffusionsi peritoneali, con una frequenza riportata di ~27% nei casi avanzati [2,5].

- **Stadio IV:** malattia con metastasi a distanza fuori dalla cavità addomino-pelvica (es. versamento pleurico maligno, metastasi parenchimali epatiche, linfonodi sopraclavicolari, etc.). Lo stadio IV nei BOT è estremamente raro (casistico eccezionale) [1,3,5,6].

La grande maggioranza dei tumori borderline viene diagnosticata in stadio FIGO I. Studi e casistiche indicano che circa il 70–80% dei BOT sono confinati alle ovaie (stadio I) al momento della diagnosi. Al contrario, nei carcinomi ovarici invasivi solo ~25% dei casi sono in stadio I alla diagnosi [1]. Gli stadi più avanzati (II–III) sono meno comuni nei BOT, rappresentando complessivamente circa il 20–30% dei casi. Come detto, lo stadio IV (metastatico distante) nei BOT è un’evenienza estremamente inusuale [1] – quando presente, spesso è espressione di una progressione maligna (es. trasformazione in carcinoma a basso grado).

In termini di evoluzione dei criteri di stadiazione, gli aggiornamenti FIGO degli ultimi decenni hanno riguardato principalmente i carcinomi ovarici, ma si applicano parimenti ai BOT. La revisione FIGO del 2014 ha introdotto, come accennato, una maggiore articolazione dello stadio III (riconoscendo formalmente il ruolo delle metastasi linfonodali retroperitoneali nello stadio avanzato) e una suddivisione più dettagliata dello stadio I (in particolare i sottostadi IC1-3 in base a tipo di diffusione intrapelvica). Per i BOT in sé, un cambiamento concettuale cruciale è stato – come discusso – la ridefinizione degli impianti peritoneali invasivi: pur non rientrando formalmente nella “stadiazione” (che resta anatomica), questo criterio patologico oggi porta a riclassificare tali casi come carcinoma sieroso di basso grado (stadio III) [8]. In pratica, un BOT sieroso con impianti invasivi non viene più considerato un “III borderline” ma un carcinoma in stadio avanzato. Ciò è importante ai fini prognostici e terapeutici (in quanto avvicina la gestione a quella di un carcinoma ovarico di basso grado). Viceversa, gli impianti non invasivi (superficiali) possono essere presenti in BOT di stadio II–III mantenendo la diagnosi di borderline. Da un punto di vista prognostico, è comunque il livello di estensione FIGO complessivo il fattore più rilevante: studi multivariati confermano che lo stadio è il principale determinante di rischio di recidiva e sopravvivenza anche nei BOT[5,6], analogamente a quanto avviene nei carcinomi, sebbene con esiti decisamente migliori.

## Fattori eziologici e di rischio nello sviluppo dei BOT

Le cause precise dei tumori ovarici borderline non sono del tutto note, ma numerosi studi epidemiologici hanno identificato diversi fattori di rischio ed eziologici implicati, alcuni sovrapponibili a quelli del carcinoma ovarico epiteliale, altri peculiari dei BOT.

**Fattori riproduttivi e ormonali:** Come per il carcinoma ovarico, le donne *nullipare* o con bassa parità presentano un rischio aumentato di BOT rispetto a quelle con più figli: ad esempio, uno studio caso-controllo svedese ha rilevato che aver avuto più di un figlio riduce di oltre il 50% il rischio di tumore borderline rispetto a non averne avuti (OR  $\approx 0,44$  per BOT sierosi). Anche l'allattamento al seno esercita un effetto protettivo significativo, riducendo ulteriormente il rischio in modo simile a quanto osservato per il carcinoma ovarico [30]. Questi dati supportano la cosiddetta "ipotesi dell'ovulazione incessante", secondo cui gravidanze e allattamento (sospendendo l'ovulazione) riducono l'esposizione dell'epitelio ovarico ai processi ovulatori e ai fattori di crescita associati.

D'altra parte, alcuni fattori ormonali noti per influenzare il rischio di carcinoma ovarico sembrano avere un impatto diverso nei BOT. In particolare, l'uso di contraccettivi orali (estroprogestinici) – che è noto ridurre drasticamente il rischio di carcinoma ovarico invasivo – non conferisce una protezione analoga verso i tumori borderline [30]. Diversi studi hanno osservato assenza di riduzione del rischio di BOT tra le utilizzatrici di pillola anticoncezionale, e alcuni suggeriscono persino un leggero aumento del rischio, sebbene i dati siano controversi [1]. Ciò indica che la patogenesi dei BOT potrebbe differire in parte, rendendo meno rilevante il meccanismo di soppressione ovulatoria indotto dagli anticoncezionali.

Un altro fattore spesso chiamato in causa è l'infertilità e i trattamenti per essa. Le pazienti con storia di infertilità presentano una maggiore incidenza di BOT (oltre all'età più giovane già citata). Inoltre, vi è preoccupazione riguardo al possibile ruolo dei farmaci di stimolazione ovarica utilizzati nelle tecniche di fecondazione in vitro (IVF). Studi di coorte di lungo periodo hanno evidenziato che le donne sottoposte a stimolazione ovarica per IVF mostrano un rischio aumentato di sviluppare BOT rispetto alla popolazione generale subfertile non trattata. In un ampio studio olandese con follow-up mediano di 15 anni, l'incidenza di tumori borderline ovarici era significativamente più alta nelle donne trattate con IVF, con un rischio circa quadruplo rispetto alle attese. Alla luce di ciò, le linee guida raccomandano attenzione e monitoraggio ravvicinato nelle pazienti con pregressi BOT che

intraprendono stimolazione ovarica, informandole del potenziale (seppur raro) rischio aggiuntivo [1]. Al contempo, è stato osservato che trattamenti ormonali *estrogenici non bilanciati* (come terapie ormonali sostitutive solo-estrogeno in menopausa, o condizioni di iperestrogenismo come l'obesità) potrebbero contribuire ad aumentare il rischio di BOT – in particolare per i sierosi – in quanto l'eccesso estrogenico non contrastato da progestinici favorirebbe la proliferazione dell'epitelio ovarico [1]. Tuttavia, questi aspetti ormonali richiedono ulteriori conferme.

**Endometriosi:** L'endometriosi ovarica è un noto fattore eziologico per alcuni istotipi di tumore ovarico epiteliale, in particolare i carcinomi endometrioidi e a cellule chiare. Analogamente, si riscontra una significativa associazione tra endometriosi e sviluppo di BOT endometrioidi e sieromucinosi. Circa il 20–30% dei tumori sieromucinosi (mucinous tipo endocervicale) e borderline endometrioidi coesistono con endometriomi ovarici o focolai endometrioidici pelvici ipsilaterali [2]. Ciò suggerisce che l'endometriosi atipica possa rappresentare il lesivo precursore da cui originano tali forme borderline (in modo parallelo a quanto avviene per i corrispettivi carcinomi). Pertanto, l'endometriosi è considerata un importante fattore promuovente per queste varianti di BOT, e pazienti con endometriosi severa potrebbero avere un rischio lievemente aumentato di sviluppare BOT correlati.

**Fattori genetici e familiari:** Diversamente dai carcinomi ovarici sierosi di alto grado, che sono spesso legati a mutazioni ereditarie di BRCA1/2, i tumori borderline raramente sono associati a sindromi ereditarie note. Studi genomici indicano una bassa frequenza di mutazioni BRCA o altri marcatori di predisposizione nelle pazienti con BOT(1). Anche l'anamnesi familiare di carcinoma ovarico non sembra aumentare in modo significativo il rischio di BOT, secondo i pochi studi disponibili [31]. In generale, i BOT appaiono quindi più spesso tumori *sporadici*, legati a eventi somatici a livello ovarico, piuttosto che a predisposizioni genetiche note.

**Fumo di sigaretta:** L'abitudine al fumo incide in modo specifico sul rischio dei tumori mucinosi dell'ovaio. È emerso infatti che il fumo è un fattore di rischio significativo per i BOT mucinosi (così come per i carcinomi mucinosi invasivi). Analisi per istotipo mostrano che le fumatrici presentano un rischio circa doppio di sviluppare un tumore mucinoso borderline rispetto alle non fumatrici (OR ~1,8 per le “ever smokers”) [32]. Questa associazione è coerente con il noto legame tra fumo e neoplasie mucinose (anche a livello di altri organi, ad esempio il collo dell'utero e il pancreas), e suggerisce che i composti del tabacco possano influenzare specificamente l'epitelio ovarico

mucosecernente, favorendone la trasformazione proliferativa. Al contrario, per i BOT sierosi il fumo non risulta un fattore di rischio importante o consistente.

Altri possibili elementi indagati includono l'età (il rischio aumenta con l'età, ma molti BOT insorgono già in età riproduttiva), e fattori ambientali generali, sui quali però non vi sono evidenze chiare. In sintesi, il profilo di rischio per lo sviluppo di un BOT sembra coinvolgere prevalentemente fattori riproduttivi (relativi al numero di ovulazioni nella vita), condizioni patologiche ovariche preesistenti (endometriosi), e in misura minore abitudini di vita (come il fumo per le forme mucinose). La comprensione eziologica di questi tumori ha implicazioni pratiche limitate, visto che non ci sono misure di prevenzione specifica, ma aiuta a distinguere i BOT dalle forme invasive e a individuare sottogruppi a rischio su cui concentrare la sorveglianza.

## **1.5 Progression-Free Survival (PFS) e dati sulla sopravvivenza libera da progressione**

Le pazienti affette da tumore ovarico borderline presentano, nella maggior parte dei casi, una sopravvivenza libera da progressione di lunga durata. Tale esito favorevole è attribuibile principalmente al comportamento clinico indolente della neoplasia e all'elevata efficacia della chirurgia, che rappresenta il trattamento di prima linea e risulta risolutiva nella maggioranza delle diagnosi in fase iniziale

Poiché la maggioranza dei BOT viene diagnosticata e trattata in stadio FIGO I (tumore confinato all'ovaio), la PFS a 5 anni per queste pazienti è eccellente, generalmente superiore al 90–95% [1,4]. In altre parole, entro i primi 5 anni dal trattamento, è estremamente raro osservare progressioni o recidive nelle pazienti operate per BOT iniziale, a differenza di quanto accade nei carcinomi ovarici invasivi in cui il rischio di recidiva nei primi anni è elevato. Nella letteratura, gli studi riportano un tasso di recidiva a 5 anni pressoché nullo nelle BOT stadio IA con chirurgia ottimale, e comunque <5% nelle stadio I complessivamente [1,4].

Nonostante l'ottima prognosi associata ai tumori ovarici borderline (BOT), è importante sottolineare che l'orizzonte temporale di rischio per la recidiva è significativamente più esteso rispetto ai carcinomi invasivi. Queste neoplasie possono manifestare recidive anche a distanza di 10, 15 o più anni dalla diagnosi iniziale. Pertanto, l'analisi della sopravvivenza libera da progressione (PFS) su intervalli temporali prolungati, come ad esempio a 10 anni, evidenzia un lieve declino. Nelle pazienti

con BOT in stadio I, la PFS a 10 anni si mantiene comunque elevata, con valori riportati in letteratura compresi tra l'80% e il 90%, indicando che una quota pari al 10–20% può andare incontro a recidiva tardiva nel corso del decennio successivo alla diagnosi. Complessivamente, analizzando studi a lungo termine, si stima che circa l'11–15% delle pazienti con BOT andrà incontro ad almeno una recidiva nel corso del follow-up prolungato [6–10]. È importante sottolineare che la maggioranza delle recidive (~70%) avviene ancora sotto forma di tumore borderline (recidiva “non invasiva”), il che permette spesso di trattarle con successo e senza impatto sulla sopravvivenza. Solo una minoranza delle recidive (~30%) presenta invece caratteristiche di carcinoma invasivo insorto dal precedente BOT [1,33]. In termini assoluti, ciò corrisponde a un rischio di progressione maligna (trasformazione in carcinoma a basso grado) di circa il 2–4% delle pazienti (dato che le recidive totali sono ~11% e un terzo di esse sono invasive) [1].

Un elemento particolare dei BOT è che le eventuali recidive possono manifestarsi dopo intervalli di tempo insolitamente lunghi. In letteratura sono riportati casi di recidiva (anche invasiva) comparsi oltre 20 anni dopo il trattamento iniziale [1]. Questo andamento impone una sorveglianza prolungata e rende meno significativo il consueto parametro di PFS a 5 anni che si usa per le neoplasie maligne: nei BOT un follow-up a 5 anni può essere troppo breve per identificare tutti gli eventi di progressione. D'altro canto, va evidenziato che quando le recidive borderline vengono individuate tempestivamente, il loro trattamento chirurgico può portare nuovamente a lunghe PFS e a guarigioni. Numerosi studi hanno evidenziato che, nelle pazienti affette da tumore ovarico borderline (BOT) sottoposte a trattamento conservativo, le recidive—spesso anch'esse di natura borderline—possono essere efficacemente gestite mediante un secondo intervento chirurgico conservativo. In molti casi, tali pazienti non manifestano ulteriori progressioni della malattia per periodi prolungati. Inoltre, la preservazione della fertilità consente, in una parte di esse, il conseguimento di gravidanze spontanee dopo il trattamento, confermando la fattibilità e la sicurezza, in selezionati contesti clinici, di un approccio chirurgico conservativo [11–13].

In sintesi, la sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con BOT è ottima nel breve-medio termine e resta elevata anche a lungo termine, pur dovendo tenere conto di una quota di recidive molto tardive. Tale peculiare andamento impone cautela nel dichiarare “cure” definitive dopo pochi anni: mentre per i carcinomi ovarici la maggior parte delle recidive avviene entro 5 anni, nei BOT è necessario un periodo più lungo (10+ anni) per definire con sicurezza l'assenza di ripresa di malattia

[1]. Fortunatamente, la natura indolente della patologia fa sì che la stragrande maggioranza delle pazienti non vada incontro a progressione tumorale e che, anche in caso di recidiva, vi siano ampie possibilità di ulteriori trattamenti curativi.

## 1.6 Fattori prognostici di rischio di recidive

Nonostante la prognosi favorevole, è fondamentale identificare i fattori prognostici che predispongono ad una maggiore probabilità di recidiva nei tumori borderline ovarici. Diversi studi hanno analizzato caratteristiche clinico-patologiche correlate al rischio di recidiva (sia borderline che in forma maligna). I principali fattori emersi sono:

- **Stadio FIGO alla diagnosi:** Il grado di estensione della malattia influisce significativamente sul rischio di recidiva. Pazienti con BOT in stadio II–III (presenza di impianti peritoneali, malattia bilaterale o diffusa) presentano tassi di recidiva più elevati rispetto a quelle con malattia confinata allo stadio I. Lo stadio FIGO è risultato uno dei più importanti predittori di recidiva e sopravvivenza in tutte le analisi, al pari di quanto avviene nei carcinomi ovarici. In particolare, la presenza di impianti peritoneali invasivi (nel caso dei BOT sierosi avanzati) è un forte indicatore di prognosi peggiore: questi casi hanno una probabilità molto maggiore di evolvere in recidiva tumorale invasiva rispetto ai casi con soli impianti non invasivi [1,5,6]. Analogamente, nei rari BOT mucinosi con pseudomyxoma peritonei, il rischio di recidiva locale (da malattia residua di origine intestinale) è più elevato.
- **Tipo di chirurgia iniziale (conservativa vs radicale):** La chirurgia conservativa, intesa come preservazione dell'utero e di parte del tessuto ovarico (tipicamente l'ovaio controlaterale integro, o anche la parte residua dell'ovaio affetto dopo cistectomia ovarica), è considerata il principale fattore associato a recidiva. Diverse serie hanno evidenziato che le pazienti sottoposte a trattamento conservativo presentano una frequenza di recidiva significativamente superiore rispetto a quelle trattate con chirurgia radicale (annessiectomia bilaterale e isterectomia) [1]. L'utilizzo della chirurgia conservativa nei tumori ovarici borderline (BOT), pur rappresentando una scelta terapeutica rilevante nelle pazienti in età riproduttiva, è stato identificato come un importante fattore prognostico negativo per la recidiva. In uno studio multicentrico condotto da Yokoyama et al., l'approccio conservativo è risultato associato a un

rischio di recidiva significativamente più elevato rispetto alla chirurgia radicale, con un hazard ratio pari a 2,2 ( $p < 0,031$ ), raddoppiando quindi il rischio di recidiva rispetto alla rimozione completa degli annessi. Questi dati sono stati confermati anche da Poncelet et al., che hanno riportato un'incidenza di recidiva fino al 30% nelle pazienti trattate in modo conservativo, rispetto a tassi inferiori al 1.7% in quelle sottoposte a intervento radicale. Tuttavia, è importante notare che nella maggior parte dei casi la recidiva conserva un comportamento istologico borderline, consentendo un'ulteriore gestione chirurgica senza impatto significativo sulla sopravvivenza globale. Queste evidenze sottolineano l'importanza di un'attenta selezione delle pazienti e di un monitoraggio a lungo termine nei casi di chirurgia conservativa [29,34]. Questo è intuitivo, poiché lasciare in sede tessuto ovarico aumenta la possibilità che residui microscopici possano dare origine a nuova malattia o che ulteriori lesioni borderline si sviluppino nell'ovaio rimanente. È però cruciale sottolineare che, nonostante il maggior tasso di recidiva, la chirurgia conservativa non impatta sulla sopravvivenza globale: le recidive che insorgono in tali pazienti sono quasi sempre nuovamente di tipo borderline e curabili con ulteriori interventi, senza influire sulla probabilità di sopravvivenza a lungo termine [1]. Questo dato supporta la sicurezza della strategia conservativa in pazienti selezionate giovani desiderose di fertilità, pur richiedendo un follow-up più attento.

- **Completezza dello staging chirurgico:** Un altro fattore strettamente legato al precedente è la completezza della stadiazione chirurgica iniziale. Nei BOT, uno *staging* chirurgico completo prevede la verifica di eventuali impianti mediante biopsie peritoneali multiple, omentectomia, lavaggio peritoneale, e controlli linfonodali facoltativi [35]. Se per motivi tecnici o per decisione intraoperatoria (es. diagnosi non definitiva in estemporanea) lo staging non viene eseguito in modo esteso, si parla di stadiazione incompleta. Studi retrospettivi mostrano che pazienti la cui chirurgia iniziale è stata *non ottimale* o con stadiazione incompleta presentano un tasso di recidiva significativamente maggiore – in alcuni casi fino al doppio – rispetto a coloro che hanno ricevuto uno staging accurato [3,4,5,6]. Ciò si spiega con il fatto che una stadiazione incompleta può lasciare non asportati piccoli impianti peritoneali o lesioni occulte (soprattutto impianti invasivi non riconosciuti), che poi possono causare ripresa di malattia. Pertanto, le linee guida raccomandano, ove possibile, di eseguire una stadiazione completa anche nei BOT (compatibilmente con il desiderio di fertilità), per ridurre al minimo il rischio di recidive dovute a malattia residua [1,4,5].

- **Impianti peritoneali e loro tipo:** Come già accennato, nei BOT sierosi avanzati la presenza di impianti peritoneali invasivi è un fattore molto sfavorevole. Studi hanno mostrato che le pazienti con impianti invasivi hanno tassi di recidiva e progressione nettamente maggiori (recidiva ~30% nella maggior parte come carcinoma invasivo) e una sopravvivenza peggiore, paragonabile a quella dei carcinomi sierosi LG avanzati [1]. Al contrario, se sono presenti solo impianti non invasivi, la prognosi rimane ottima e la maggior parte di queste pazienti non andrà incontro a recidiva significativa [4]. Dunque, la invasività degli impianti rappresenta un forte indicatore di aggressività biologica residua. Nella pratica corrente, come discusso, gli impianti invasivi portano alla riclassificazione del caso come carcinoma, ma storicamente nei dati sui BOT figuravano come fattore prognostico negativo.
- **Malattia residua macroscopica:** In linea generale, lasciare residuo tumorale macroscopico al termine dell'intervento è correlato a prognosi peggiori (come avviene nei carcinomi ovarici). Nel caso dei BOT, ciò è raro poiché di solito la chirurgia è risolutiva; tuttavia, in situazioni di carcinosi estesa (es. BOT con moltissimi impianti peritoneali) un'eventuale malattia residua ha mostrato di aumentare il rischio di recidiva precoce [1]. Fortunatamente, casi con residuo macroscopico sono eccezionali nei BOT, dato che la malattia è spesso meno estesa e più facilmente asportabile rispetto ai carcinomi.
- **Pattern istologico micropapillare:** a lungo si è dibattuto se il pattern micropapillare del BOT sieroso costituisca di per sé un fattore prognostico negativo. Come visto, questo pattern si associa spesso ad altri fattori avversi (impianti, malattia bilaterale, ecc.) [3,4,5,6]. Nonostante ciò, il pattern micropapillare in assenza di impianti invasivi non sembra comportare da solo una prognosi peggiore [4]. Di conseguenza, esso non è considerato un fattore di rischio indipendente di recidiva, una volta controllati gli altri parametri [1]. Ciò è importante per evitare sovra-trattamenti: un BOT sieroso micropapillare in stadio FIGO I può essere gestito in modo analogo a un BOT sieroso convenzionale, senza attendersi un tasso di recidiva maggiore in assenza di altri fattori di rischio.

In sintesi, le pazienti più a rischio di recidiva sono quelle con malattia più estesa inizialmente (stadi II–III, in particolare se impianti invasivi) e quelle trattate con interventi conservativi o incompleti. Nelle donne giovani che necessitano di preservare la fertilità, l'aumento del rischio di recidiva è bilanciato dalla possibilità di future gravidanze. Tali pazienti devono essere informate del maggiore rischio di recidiva borderline e seguite attentamente nel follow-up. Possono prendere una decisione

consapevole accettando questo rischio in cambio della conservazione ovarica, poiché ciò non influisce sulla loro sopravvivenza a lungo termine [1]. Identificare i fattori di rischio permette di personalizzare il follow-up e l'approccio: ad esempio, una paziente con BOT sieroso stadio III con impianti non invasivi, sottoposta a chirurgia conservativa, verrà monitorata molto più da vicino rispetto a una paziente con BOT mucinoso stadio IA asportato radicalmente, il cui rischio di recidiva è virtualmente nullo.

## 1.7 Sopravvivenza globale (OS) e prospettive prognostiche

La sopravvivenza globale delle pazienti con tumore ovarico borderline è eccellente, soprattutto se confrontata con quella delle neoplasie ovariche maligne invasive. In generale, la prognosi a lungo termine dei BOT è molto favorevole, con percentuali di sopravvivenza a 5 e 10 anni molto alte. Diversi studi hanno riportato una OS a 5 anni superiore al 95% per l'insieme delle pazienti con BOT [1]. Naturalmente, la sopravvivenza varia in base allo stadio: nelle forme iniziali (stadio I) la sopravvivenza a 5 anni si avvicina al 99%, riflettendo la rarità di decessi correlati alla malattia in questo gruppo [1,4]. Anche a 10 anni, la stragrande maggioranza delle pazienti in stadio I è viva: diversi studi riportano tassi di OS a 10 anni tra 90% e 95%, con alcune serie in cui praticamente nessun decesso si è verificato in stadio I se non per cause non correlate. Solo in alcune coorti viene osservata una lieve riduzione della OS a 10 anni (fino al 70-80%) per i BOT stadio I, attribuibile però a recidive molto tardive che hanno alla fine portato a exitus in un piccolo numero di casi [1,4].

Per le pazienti con malattia in stadio avanzato (II-III), la sopravvivenza a 5 anni rimane ottima ma leggermente inferiore rispetto allo stadio I: tipicamente vari studi riportano OS a 5 anni nell'ordine del 65-87% per gli stadi II-III [1]. Questa forbice ampia riflette la eterogeneità dei casi avanzati: alcune pazienti in stadio II-III (ad esempio BOT sierosi con impianti non invasivi) possono avere sopravvivenze anche superiori al 90%, vicine a quelle dello stadio I [1,4], mentre altre con impianti invasivi possono avere esiti meno favorevoli. In ogni caso, anche per gli stadi avanzati borderline la OS supera di gran lunga quella osservata nei corrispondenti stadi dei carcinomi ovarici maligni (dove la OS a 5 anni per stadi III è intorno al 20-30%). Nel complesso, considerando tutti i sottotipi e stadi, la *sopravvivenza globale a 10 anni* per le pazienti con BOT è spesso citata attorno al 90% [28], a conferma dell'ottima prognosi.

Un aspetto importante è che quasi tutti i decessi tra le pazienti con BOT avvengono in quelle rare situazioni in cui la malattia progredisce in forma maligna invasiva. Come accennato, circa il 2-3% delle pazienti sviluppa un carcinoma sieroso di basso grado conseguente al BOT (sia come recidiva invasiva, sia perché la malattia avanzata aveva foci invasivi occulti). La prognosi di queste pazienti, una volta avvenuta la trasformazione maligna, si allinea a quella dei carcinomi sierosi LG avanzati: la sopravvivenza a 5 anni in presenza di impianti invasivi scende, e la letteratura riporta valori attorno al 50–70% (in alcuni studi OS ~60% a 7 anni con recidiva invasiva) [1]. Dunque, il piccolo sottogruppo di pazienti che purtroppo muore per la malattia borderline è in larga parte composto da coloro che hanno avuto una progressione maligna. Va comunque sottolineato che parliamo di una minima frazione del totale dei BOT.

Interessante notare che le differenze istologiche tra i BOT si riflettono sulla prognosi: i BOT sierosi (specie se con impianti) sono gli unici che presentano un rischio non trascurabile di mortalità. Al contrario, i BOT mucinosi puri, così come i BOT endometrioidi, a cellule chiare o di Brenner, quando confinati all'ovaio (come avviene nella quasi totalità di essi) presentano una sopravvivenza a lungo termine praticamente del 100%. Tali pazienti hanno un'aspettativa di vita pari a quella della popolazione generale di pari età, poiché le recidive sono rare e comunque gestibili. Questo dato ha portato alcuni autori a suggerire una terminologia differente (ad esempio “tumore proliferativo atipico”) per queste forme, data la loro *benignità clinica* quasi assoluta [8]. Tuttavia, la classificazione borderline ufficiale le include, e giustamente il follow-up deve essere mantenuto anche per esse (poiché sebbene eccezionale, non è impossibile una recidiva).

Riassumendo, la prognosi delle pazienti con tumore ovarico borderline è ottima. La grande maggioranza delle donne trattate per BOT non andrà incontro a decesso legato a questa malattia. Questo è vero in particolare per le pazienti in stadio iniziale (che rappresentano la maggior parte dei casi) e per i sottotipi non sierosi. Anche le pazienti con BOT sieroso avanzato, pur avendo un rischio leggermente superiore, hanno comunque possibilità di sopravvivenza molto più alte rispetto ai carcinomi ovarici (OS spesso >70–80%). È importante comunicare questi dati alle pazienti, per rassicurarle sulla natura a basso rischio della loro neoplasia, pur senza minimizzare la necessità di controlli protratti nel tempo. Nell'ambito della consulenza, si suole dire che le pazienti con BOT hanno un'aspettativa di vita quasi normale, salvo rare eccezioni in cui il tumore assume comportamento maligno: ciò è confermato da studi con follow-up lunghissimi, in cui la mortalità

cancro-specifica risulta estremamente bassa (alcune serie non registrano alcun decesso su centinaia di pazienti seguite per decenni). Naturalmente, ciascun caso va valutato individualmente, considerando i fattori di rischio sopraddetti.

## **1.8 Follow-up clinico e sorveglianza**

Data la peculiare storia naturale dei tumori borderline – caratterizzata da possibili recidive a lunghissimo termine ma generalmente curabili – la gestione post-trattamento riveste un ruolo fondamentale. Le linee guida internazionali (ESGO, NCCN, AIOM) raccomandano un follow-up clinico prolungato e attento per tutte le pazienti con diagnosi di BOT, modulato in base al tipo di trattamento effettuato (conservativo vs radicale) e ai fattori di rischio individuali.

In generale, il follow-up di un tumore ovarico borderline ricalca quello dei tumori ovarici epiteliali in stadio iniziale, ma con l'estensione della sorveglianza per un periodo più lungo. Subito dopo il trattamento (chirurgico) è consigliabile una visita di controllo ogni 3-4 mesi nel primo anno, poi ogni 6 mesi fino al quinto anno [1]. Diversi protocolli suggeriscono quindi di continuare i controlli annualmente a tempo indefinito, o comunque di prolungarli almeno fino a 10 anni dalla diagnosi. Questa raccomandazione deriva dal fatto che una quota significativa di recidive di BOT avviene dopo 5 anni; pertanto, a differenza del carcinoma ovarico (in cui dopo 5 anni senza recidive le pazienti vengono dimesse), nelle BOT è opportuno mantenere la sorveglianza oltre il quinquennio [1]. In letteratura, come detto, sono descritti casi di recidive oltre i 15-20 anni, il che implica che il follow-up ideale sarebbe potenzialmente a vita. Ovviamente la frequenza delle visite può diradarsi (ad esempio annualmente dopo i primi 5-10 anni), ma è prudente non interrompere completamente i controlli.

Ad ogni visita di follow-up si procede con un'anamnesi accurata (sintomi, eventuali segni di recidiva come dolore pelvico, distensione addominale, alterazioni mestruali), un esame obiettivo generale e pelvico, e in genere un'ecografia transvaginale. Quest'ultima è considerata l'esame strumentale di elezione per la sorveglianza delle pazienti con BOT, dato che permette di visualizzare anche piccole recidive ovariche o nuove cisti sospette nell'ovaio residuo [1]. L'ecografia transvaginale, grazie all'alta risoluzione, può individuare recidive molto piccole anche all'interno del parenchima ovarico normale, consentendo in alcuni casi un intervento precoce e conservativo (ad esempio asportazione

di un nuovo focolaio borderline con salvataggio dell'ovaio). Nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, è particolarmente importante porre attenzione all'ovaio rimanente: i controlli ecografici devono valutarne morfologia e struttura, data l'alta probabilità che eventuali recidive si sviluppino proprio in quell'ovaio [1]. All'opposto, in pazienti che hanno effettuato ovariectomia bilaterale, l'ecografia servirà a monitorare la regione pelvica (es. residui ovarici per inadvertence o recidive peritoneali).

Il dosaggio dei marker tumorali può essere impiegato come supporto nel follow-up, sebbene vada interpretato con cautela. Il CA-125 – classico marker per il carcinoma ovarico – può essere elevato anche nei BOT, ma la sua sensibilità è limitata. Studi hanno mostrato che solo ~24% delle pazienti con BOT presentano CA-125 preoperatorio alto [36], e spesso in modo modesto; pertanto, un CA-125 normale non esclude recidiva e uno elevato va correlato ai reperti clinici. Nelle pazienti con BOT sieroso avanzato, il CA-125 può avere utilità nel monitoraggio, essendo più frequentemente elevato in caso di ripresa di malattia sierosa [37]. Per contro, nei BOT mucinosi il CA-125 è di rado alterato, mentre può risultare più indicato il dosaggio di altri marker come CA 19-9 e CEA. Infatti, uno studio ha evidenziato che nelle pazienti con BOT mucinoso il CA 19-9 era elevato nel 57% dei casi, molto più frequentemente del CA-125 (15% dei casi). Pertanto, in caso di BOT mucinoso, alcuni centri controllano periodicamente il CA 19-9 come possibile indicatore precoce di recidiva [37]. In generale, l'uso dei marker sierici nel follow-up dei BOT non è standardizzato, e viene deciso caso per caso in base al tipo istologico e alla presentazione iniziale [1]. Le linee guida NCCN ed ESGO sottolineano comunque che l'esame clinico e radiologico rimane centrale, mentre i marker possono essere aggiunti come supporto nelle pazienti con rialzo di questi al momento della prima diagnosi [35,38].

In caso di riscontro di una recidiva al follow-up, la gestione dipende dalla natura della recidiva stessa. Se si tratta di una recidiva in forma borderline confinata all'ovaio residuo o localizzata, spesso è possibile un reintervento conservativo (ad esempio enucleazione della cisti o ovariectomia se l'altro ovaio era stato preservato) per rimuovere la lesione e mantenere eventuale fertilità [1]. Studi riportano che in questi casi è possibile ottenere nuovamente gravidanze in >50% delle pazienti e la recidiva borderline ha raramente conseguenze letali [39]. Se invece la recidiva al follow-up evidenzia trasformazione in carcinoma sieroso LG, è raccomandato un trattamento come per carcinoma ovarico – in genere chirurgia di debulking completa (annessiectomia residua, isterectomia se non fatta, omentectomia e resezione di ogni malattia visibile) e valutazione per eventuale terapia adiuvante

(chemioterapia) [1]. Una questione aperta riguarda la gestione preventiva dopo che la paziente ha completato i desideri di fertilità: alcuni autori suggeriscono di procedere all'asportazione dell'ovaio rimanente e dell'utero una volta terminate le gravidanze, per azzerare il rischio di recidiva (specie in caso di BOT sieroso) [5,40]. Altri gruppi, invece, suggeriscono di non intervenire profilatticamente ma di continuare il follow-up serrato, evitando chirurgia non necessaria considerato che molte pazienti non recidiveranno mai [41]. Questa decisione va personalizzata tenendo conto dell'età, istotipo, stadio iniziale e preferenze della paziente.

Un aspetto da non trascurare è il supporto psicologico durante il follow-up. Sapere di dover essere controllate per molti anni, con la consapevolezza di un (seppur basso) rischio di recidiva, può generare ansia nelle pazienti. Occorre spiegare con chiarezza che la sorveglianza prolungata è una precauzione dovuta alla peculiare natura dei BOT, ma che la probabilità di guarigione definitiva è altissima, così come la possibilità di condurre una vita normale. Le pazienti devono essere incoraggiate a segnalare qualunque sintomo sospetto tra un controllo e l'altro, ma anche rassicurate riguardo all'efficacia dei controlli stessi nel individuare precocemente eventuali recidive. Nelle giovani che desiderano figli, è opportuno pianificare le gravidanze in coordinazione con l'oncologo/ginecologo, di solito dopo 6-12 mesi dall'intervento se tutto è regolare. La gravidanza non sembra aumentare il rischio di recidiva e anzi spesso è possibile portarla avanti in sicurezza; alcuni studi riportano esiti favorevoli e nessuna progressione durante la gestazione in pazienti con BOT trattate conservativamente [42–44].

In conclusione, il follow-up delle pazienti con tumore ovarico borderline deve essere strutturato, regolare e di lunga durata. Particolare attenzione va riservata alle pazienti con ovaio residuo (controlli frequenti con ecografia transvaginale) [1]. Questo approccio ha l'obiettivo di intercettare tempestivamente le rare recidive, permettendo interventi curativi precoci e assicurando a queste donne un eccellente outcome a lungo termine.

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio si propone di condurre un'analisi sistematica e approfondita delle caratteristiche cliniche e istopatologiche delle pazienti affette da tumore ovarico borderline sottoposte a trattamento conservativo, selezionate all'interno di una coorte consecutiva afferente a un singolo Istituto oncologico di riferimento. L'obiettivo principale è stato quello di descrivere in maniera dettagliata il profilo clinico-patologico di tali pazienti e, parallelamente, identificare i fattori prognostici in grado di influenzare la sopravvivenza libera da malattia, parametro cardine per la valutazione dell'efficacia a lungo termine degli approcci conservativi.

Nell'ambito di questa analisi, particolare attenzione è stata rivolta allo studio dei fattori associati al rischio di recidiva, con l'intento di chiarire quali variabili cliniche, istologiche e chirurgiche possano predisporre a una progressione o a una ricomparsa della malattia. Tale valutazione è di rilevante importanza, poiché la gestione conservativa, pur rappresentando un'opzione terapeutica di grande valore per le donne in età riproduttiva, è stata ripetutamente messa in discussione nella letteratura internazionale a causa del rischio aumentato di recidiva rispetto alla chirurgia radicale. Diversi studi indicano che l'approccio conservativo è associato a un incremento del rischio di recidiva rispetto alla chirurgia radicale: Yokoyama et al. hanno riportato, all'analisi multivariata, che la chirurgia conservativa è un predittore indipendente di recidiva (HR 2,2); risultati coerenti – e persino più marcati – sono emersi nello studio multicentrico FRANCOGYN (OR 7,0; IC95% 3,01–16,23). Inoltre, tra le tecniche conservative, la cistectomia mostra tassi di recidiva più elevati rispetto alla salpingooforectomia monolaterale ( $\approx 25\%$  vs  $12,5\%$ ) in meta-analisi [29,45]. Analogamente, Fauvet et al. hanno osservato un'incidenza di recidiva fino al 30% nelle pazienti trattate con chirurgia fertility-sparing, rispetto a tassi inferiori al 10% nelle pazienti sottoposte a chirurgia radicale [46]. Tuttavia, diversi autori concordano sul fatto che, nella maggior parte dei casi, le recidive mantengano un comportamento istologico borderline, consentendo un'ulteriore gestione chirurgica senza un impatto negativo significativo sulla sopravvivenza globale [4,47].

Un ulteriore aspetto di particolare interesse riguarda gli esiti riproduttivi. Diversi studi hanno dimostrato che una proporzione significativa di pazienti trattate con chirurgia conservativa è in grado di ottenere una gravidanza spontanea o assistita, con tassi di concepimento variabili tra il 30% e il 50% [48,49]. Questi dati evidenziano come l'approccio conservativo, seppur associato a un rischio maggiore di recidiva, rappresenti per molte donne l'unica possibilità di preservare la fertilità senza

compromettere in modo sostanziale la sopravvivenza. Parallelamente, lo studio qui presentato ha considerato anche la sicurezza e la sostenibilità di procedure chirurgiche conservative multiple nel tempo, con l'obiettivo di valutare non solo l'efficacia oncologica ma anche l'impatto sulla qualità di vita e sugli outcome riproduttivi.

In tal modo, il lavoro si propone di contribuire al dibattito internazionale degli ultimi venticinque anni, offrendo dati originali utili a colmare le attuali lacune conoscitive e a supportare decisioni cliniche basate sull'evidenza. L'obiettivo finale è la definizione di strategie terapeutiche personalizzate che tengano in considerazione sia la prognosi oncologica sia le esigenze riproduttive delle donne giovani, nel rispetto di un equilibrio tra efficacia, sicurezza e qualità di vita.

## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.3 Disegno dello studio**

È stato condotto uno studio retrospettivo, osservazionale, monocentrico, con finalità descrittive e analitiche, avente come obiettivo la valutazione degli esiti oncologici e riproduttivi del trattamento conservativo nei tumori borderline dell'ovaio. Tutte le procedure sono state eseguite in conformità ai principi della Dichiarazione di Helsinki e secondo le linee guida del Good Clinical Practice; il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano (delibera n. UID 3820).

### **3.4 Caratteristiche del campione**

#### **Popolazione eleggibile**

Sono state prese in considerazione tutte le pazienti che, fra il 1° febbraio 1997 e il 25 giugno 2025, si sono rivolte alla Divisione di Ginecologia Chirurgica o all'Unità di Ginecologia Preventiva del nostro Istituto con diagnosi istologica di tumore borderline dell'ovaio (BOT) e che, sulla base dell'età, del desiderio riproduttivo e dello stadio di malattia, risultavano candidabili a chirurgia conservativa (fertility-sparing surgery, FSS).

#### **Criteri di inclusione**

1. Diagnosi istologica di BOT secondo la classificazione WHO vigente all'epoca del trattamento.
2. Intento chirurgico conservativo (preservazione di almeno un ovaio e dell'utero).
3. Età compresa fra 15 e 45 anni al momento dell'intervento primario.
4. Disponibilità di cartella clinica completa e di preparati istologici idonei alla revisione.
5. Consenso informato scritto per l'utilizzo a scopo di ricerca dei dati personali e biologici.

#### **Criteri di esclusione**

- Storia pregressa di neoplasie ginecologiche invasive.
- Stadiazione avanzata (FIGO  $\geq$  III) con indicazione primaria a chirurgia demolitiva.
- Mancata aderenza al protocollo di follow-up per oltre 24 mesi consecutivi.

## Revisione istopatologica e ristadiazione

Per le pazienti che avevano eseguito il primo intervento in strutture esterne, tutti i campioni istologici sono stati centralmente rivalutati da due patologi ginecologici senior, con risoluzione di eventuali discrepanze tramite consenso collegiale. La ristadiazione chirurgica – comprensiva di esplorazione addomino-pelvica, peritonectomie mirate, omentectomia infracolica e biopsie peritoneali multiple – è stata proposta in presenza di accertamenti incompleti o non conformi agli standard internazionali.

## 3.5 Raccolta, gestione e sicurezza dei dati

I dati clinici, demografici, chirurgici, istologici e di follow-up sono stati estratti dal database elettronico proprietario (IEO-GynOnc Registry) mediante query dedicate. Gli identificativi univoci delle pazienti sono stati pseudonimizzati; l'accesso al dataset è stato consentito esclusivamente ai membri del team di ricerca previa autenticazione a due fattori, in ottemperanza al Regolamento UE 2016/679 (GDPR).

## 3.6 Variabili analizzate

Per ciascuna paziente, alla diagnosi iniziale sono stati raccolti i seguenti parametri:

Categoria	Dettaglio delle variabili
<b>Anagrafica</b>	Età (anni), etnia, BMI, menarca (anni), parità, uso di contraccettivi ormonali
<b>Imaging</b>	Diametro massimo della lesione (mm) all'ecografia transvaginale; aspetto ecografico secondo scoring IOTA-ADNEX
<b>Biomarcatori</b>	CA-125 e, per i sottotipi mucinosi, CA-19.9 (IU/mL) entro 14 giorni dall'intervento

Categoria	Dettaglio delle variabili
-----------	---------------------------

<b>Chirurgia</b>	Tipo di FSS (cistectomia ovarica, annessiectomia unilaterale, salpingo-ovariectomia bilaterale con conservazione dell'utero), approccio (laparoscopia, laparotomia, robot-assistita), conversioni intraoperatorie, complicanze (Clavien–Dindo)
<b>Istologia</b>	Sottotipo (sieroso, mucinoso, endometrioides, a cellule chiare, misto), presenza di microinvasione ( $\leq 3$ mm), impianti (non invasivi vs invasivi), CTM al lavaggio peritoneale, grading istologico
<b>Stadiazione</b>	FIGO (2009) e TNM (VIII edizione)
<b>Desiderio riproduttivo</b>	Presenza di counseling riproduttivo, crioconservazione ovocitaria, programmi di PMA avviati

Per le pazienti che hanno manifestato recidiva di malattia, sono state documentate:

- Età alla recidiva e intervallo libero da malattia (diseased-free interval, DFI, in mesi).
- Localizzazione (ovaio controlaterale residuo, peritoneo, linfonodi, omento).
- Assetto istologico e molecolare della lesione recidivante.
- CA-125 al momento della recidiva.
- Tipo di trattamento (chirurgia conservativa, chirurgia demolitiva, chemioterapia, terapie target).
- Esiti riproduttivi successivi alla recidiva.

### 3.7 Modalità di follow-up

#### Struttura e tempistiche del follow up

Le pazienti sono state inserite in un **percorso di sorveglianza clinico-strumentale** gestito in modo centralizzato dall'Ambulatorio di Ecografia di Secondo Livello. Il calendario prevede:

##### 1. Primi 24 mesi

- Visita ginecologica con ecografia transvaginale (o transrettale nelle pazienti virgo) ogni 3 mesi.
- Dosaggio sierico di CA-125 ( $\pm$  CA-19.9) contestuale alla visita.
- Ecografia addome superiore con sonda convex o, nelle pazienti con impianti invasivi, TC addome completo con mezzo di contrasto in alternanza all'esame ecografico, con cadenza annuale.

##### 2. Dal 25° al 60° mese

- Visita clinico-ecografica e marcatori tumorali ogni 6 mesi.
- Ecografia addome completo (o TC in casi selezionati) annuale.

##### 3. Oltre il quinto anno

- In assenza di recidiva: visita ginecologica con ecografia transvaginale e marcatori sierici a cadenza semestrale; imaging addominale su indicazione clinica.

#### Gestione delle recidive

Eventuali recidive diagnosticate nel corso della sorveglianza sono state discusse in tumour board multidisciplinare; in caso di nuova FSS, la paziente rientra nel primo intervallo di follow-up trimestrale. Dove indicato, è stato offerto supporto riproduttivo personalizzato con tecniche di procreazione medicalmente assistita quando consigliate.

## 4. ANALISI STATISTICA

Le caratteristiche delle pazienti alla diagnosi sono state descritte attraverso l'uso di media e deviazione standard (DS) per le variabili continue o range interquartile (IQR) in caso di asimmetria della distribuzione e conteggi e percentuali per le variabili categoriche, in accordo allo stadio FIGO. I confronti univariati sono stati effettuati tramite test di Kruskal-Wallis o test esatto di Fisher per le variabili continue e categoriche rispettivamente. I fattori di rischio per le recidive sono stati analizzati utilizzando due modelli, il primo riguarda l'analisi del tempo alla prima recidiva secondo il metodo di Kaplan-Meier con stime di rischio calcolate secondo il modello di Cox, il secondo il numero di recidive, considerate come eventi ricorrenti, in accordo al modello di Anderson e Gill. Per entrambi i modelli le stime di rischio univariate e multivariate, vengono espresse in termini di Hazard Ratio (HR) e tabulate con i pertinenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Tutti i test sono a due code e sono stati considerati significativi al livello del 5%. Tutte le analisi sono state effettuate con SAS 9.4 (NC, Cary)

## 5. RISULTATI

### 5.1 Caratteristiche della popolazione dello studio

Sono state arruolate 278 pazienti consecutive sottoposte a trattamento conservativo per tumore borderline dell'ovaio presso la Divisione di Ginecologia Chirurgica e l'Unità di Ginecologia Preventiva dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano nel periodo compreso tra il 1° febbraio 1997 ed il 30 di luglio 2024. Di queste pazienti, 106 provenivano da strutture ospedaliere diverse e pertanto sono state sottoposte a chirurgia di ri-stadiazione presso il nostro Istituto.

La Tabella 2 riassume le principali caratteristiche clinico-patologiche delle 278 pazienti incluse nello studio, suddivise in base allo stadio FIGO alla diagnosi: stadio I (n=175, 62.9%), stadio II (n=47, 16.9%) e stadio III (n=56, 20.1%).

L'età media alla diagnosi era di 29.8 anni (DS: 7.1), senza differenze statisticamente significative tra i tre stadi ( $p=0.19$ ). L'età al menarca risultava simile nei tre gruppi, con una media complessiva di 12.5 anni (DS: 1.4), e una distribuzione pressoché bilanciata tra le categorie  $<12$  e  $\geq 12$  anni ( $p=0.20$ ). Anche l'intervallo di tempo tra menarca e diagnosi non mostrava differenze significative tra i gruppi ( $p=0.18$ ).

Per quanto riguarda le caratteristiche tumorali, il diametro massimo della lesione alla diagnosi era mediamente pari a 83.3 mm (DS: 55.3), senza differenze rilevanti tra i gruppi ( $p=0.23$ ). Tuttavia, il livello di CA 125 mostrava un incremento progressivo con lo stadio FIGO, con valori mediani significativamente più elevati nelle pazienti in stadio III (124 U/mL) rispetto a quelle in stadio I (28 U/mL,  $p<0.001$ ). Una tendenza simile si osservava anche per il CA 19-9, sebbene la differenza non raggiungesse la significatività statistica ( $p=0.28$ ).

L'istotipo più rappresentato era quello sieroso (45.0%), seguito dal sieroso micropapillifero (28.4%) e dal mucinoso (26.6%). La distribuzione istologica variava in modo significativo in base allo stadio FIGO ( $p<0.001$ ), con una maggiore prevalenza del tipo sieroso micropapillifero in stadio III.

Anche la presenza e il tipo di impianti presentavano una chiara associazione con lo stadio: tutti i casi in stadio I erano privi di impianti, mentre in stadio II e III si osservavano rispettivamente impianti non invasivi (89.4% e 83.9%) e invasivi (8.5% e 16.0%) ( $p=0.24$ ).

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, l'enucleazione monolaterale era la tecnica più utilizzata nelle pazienti in stadio I (48.6%), mentre l'enucleazione bilaterale o combinata con annessiectomia era più frequente negli stadi avanzati ( $p < 0.001$ ). Anche la modalità dell'intervento differiva significativamente tra i gruppi: la laparoscopia era più frequente in stadio I (70.3%), mentre la laparotomia era prevalente in stadio III (57.1%) ( $p < 0.001$ ).

La presenza di cellule tumorali maligne (CTM) nel liquido peritoneale aumentava significativamente con lo stadio ( $p < 0.001$ ), così come la presenza di ascite ( $p < 0.001$ ) e l'impiego della chemioterapia adiuvante ( $p = 0.05$ ). Infine, la microinvasione era riscontrata nel 18.7% dei casi complessivi, con una frequenza maggiore negli stadi avanzati ( $p = 0.02$ ).

**Tab.2.** Statistiche descrittive delle caratteristiche delle pazienti in accordo allo stadio FIGO alla diagnosi

Variabile	Totale N = 278 (100%)	Stadio FIGO			p-value
		I N = 175 (62.9%)	II N = 47 (16.9%)	III N = 56 (20.1%)	
<b>Età, anni</b>					
<b>alla diagnosi</b>	29.8 (7.1)	30.2 (7.5)	30.4 (6.6)	28.1 (6.3)	0.19
<b>alla prima recidiva (N = 110)</b>	32.5 (7.7)	34.0 (8.5)	33.2 (7.0)	30.7 (7.2)	0.29
<b>menarca (N = 274)</b>	12.5 (1.4)	12.6 (1.5)	12.2 (1.1)	12.5 (1.6)	0.32
<b>menarca categorizzato</b>					
< 12	141 (51.5)	82 (47.4)	28 (60.9)	31 (56.4)	
≥ 12	133 (48.5)	91 (52.6)	18 (39.1)	24 (43.6)	0.20
<b>Anni tra menarca e diagnosi, (N = 274)</b>	17.3 (7.1)	17.6 (7.5)	18.0 (6.7)	15.6 (6.2)	0.18
<b>Diametro maggiore della lesione, mm (N = 210)</b>	83.3 (55.3)	82.0 (58.1)	80.9 (52.5)	89.0 (47.6)	0.23
<b>CA 125 (N = 185)</b>	42.1 (20.0,118)	28.0 (12.9,58.1)	72.0 (38.0,141)	124 (58.0,246)	< 0.001
<b>CA 125 categorizzato</b>					
≤ 35	102 (55.1)	70 (60.9)	23 (79.3)	34 (82.9)	
> 35	83 (44.9)	45 (39.1)	6 (20.7)	7 (17.1)	< 0.001
<b>CA 19-9 (N = 135)</b>	13.9 (5.8,42.0)	10.1 (5.6,28.9)	16.0 (6.0,30.6)	25.1 (7.5,55.1)	0.28
<b>CA 19-9 categorizzato</b>					
≤ 35	98 (72.6)	64 (75.3)	17 (81.0)	17 (58.6)	
> 35	37 (27.4)	21 (24.7)	4 (19.1)	4 (19.1)	0.14
<b>Istologia</b>					
<b>Sieroso</b>	125 (45.0)	75 (42.9)	27 (57.5)	23 (41.1)	
<b>Sieroso micropapillifero</b>	79 (28.4)	34 (19.4)	16 (34.0)	29 (51.8)	
<b>Mucinoso</b>	74 (26.6)	66 (37.7)	4 (8.5)	4 (7.1)	< 0.001
<b>Microimpianti (N = 276)</b>					
<b>Nessun impianto</b>	174 (63.0)	173 (100)	1 (2.1)	0	
<b>Non invasivi</b>	89 (33.3)	0	42 (89.4)	47 (83.9)	
<b>Invasivi</b>	13 (4.7)	0	4 (8.5)	9 (16.0)	0.24
<b>Tipo di intervento</b>					
<b>Annessiectomia monolaterale</b>	111 (39.9)	69 (39.4)	24 (51.1)	18 (32.1)	
<b>Enucleazione monolaterale</b>	99 (35.6)	85 (48.6)	9 (19.2)	5 (8.9)	
<b>Enucleazione bilaterale</b>	49 (17.6)	17 (9.7)	9 (19.2)	23 (41.1)	
<b>Enucleazione mono + annessiectomia controlat</b>	19 (6.8)	4 (2.3)	5 (10.6)	10 (17.9)	< 0.001
<b>Modalità dell'intervento</b>					
<b>LPS</b>	175 (63.0)	123 (70.3)	28 (59.6)	24 (42.9)	
<b>LPT</b>	103 (37.1)	52 (29.7)	19 (40.4)	32 (57.1)	< 0.001
<b>CTM (N = 253)</b>	91 (36.0)	18 (11.5)	29 (69.1)	44 (81.5)	< 0.001
<b>Microinvasione</b>	52 (18.7)	25 (14.3)	10 (21.3)	17 (30.4)	0.02
<b>Ascite (N = 219)</b>	24 (11.0)	5 (3.6)	3 (8.3)	16 (38.1)	< 0.001
<b>Chemioterapia <sup>a</sup></b>	15 (5.4)	0	3 (6.4)	12 (21.4)	0.05
<b>Substadiazione ABC</b>					
<b>A</b>	140 (50.4)	103 (58.9)	8 (17.0)	29 (51.8)	
<b>B</b>	51 (18.4)	8 (4.6)	26 (55.3)	17 (30.4)	-
<b>C</b>	87 (31.3)	64 (36.6)	13 (27.7)	10 (17.9)	

<sup>a</sup> p-value per il confronto Stadio II vs Stadio III DS = Deviazione Standard, IQR = Range Interquartile; LPS = Laparoscopia; LPT = Laparotomia/Taglio cesareo;

Si sono verificato fino ad un massimo di 5 recidive trattate con chirurgia fertility sparing. La Tabella 3 presenta la distribuzione del numero totale di recidive osservate per paziente all'interno della coorte di 278 donne affette da tumore borderline dell'ovaio, suddivise in base allo stadio FIGO alla diagnosi.

Complessivamente, 151 pazienti (54.3%) non hanno presentato alcuna recidiva durante il follow-up. Questa percentuale era significativamente più elevata tra le pazienti in stadio I, con 130 casi (74.3%) privi di recidiva, rispetto al 19.1% delle pazienti in stadio II e al 21.4% in stadio III.

Il 27.3% delle pazienti ha avuto una singola recidiva, con una frequenza maggiore nei tumori in stadio II (53.2%) e stadio III (30.4%), rispetto allo stadio I (19.4%).

La probabilità di sviluppare due o più recidive aumentava con l'avanzare dello stadio FIGO: tra le pazienti in stadio III, il 23.2% ha presentato due recidive, mentre il 14.3% ha manifestato tre episodi di recidiva. In particolare, sono stati documentati fino a cinque episodi in tre pazienti, tutte appartenenti allo stadio III, rappresentando l'1.1% dell'intera coorte.

**Tab.3** Distribuzione di frequenza del numero di recidive per paziente

N. di recidive	Totale N = 278 (100%)	Stadio FIGO		
		I N = 175 (62.9%)	II N = 47 (16.9%)	III N = 56 (20.1%)
0	151 (54.3)	130 (74.3)	9 (19.1)	12 (21.4)
1	76 (27.3)	34 (19.4)	25 (53.2)	17 (30.4)
2	30 (10.8)	8 (4.6)	9 (19.1)	13 (23.2)
3	14 (5.0)	3 (1.7)	3 (6.4)	8 (14.3)
4	4 (1.4)	0	1 (2.1)	3 (5.4)
5	3 (1.1)	0	0	3 (5.4)

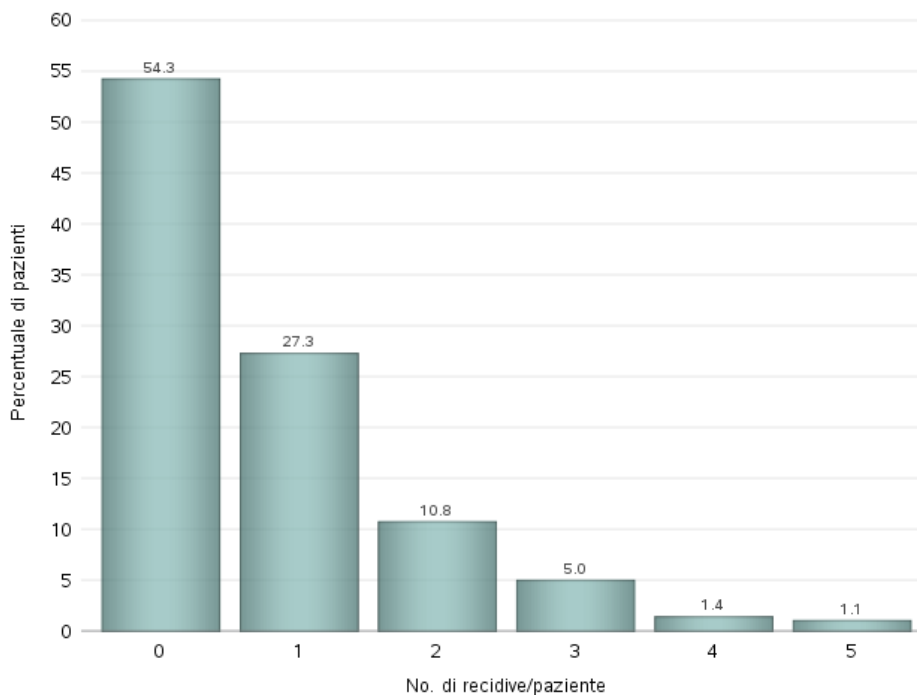
## 5.2 Analisi dei risultati Secondo i Fattori di Rischio Analizzati

### 5.2.1 Stadio FIGO

Il grafico a barre (Fig13) illustra la distribuzione percentuale del numero di recidive per paziente nella popolazione affetta da tumore borderline dell'ovaio, mostrando una chiara distribuzione decrescente all'aumentare del numero di recidive: dopo nessuna recidiva (54,3%) e una recidiva (27,3%), le percentuali si riducono progressivamente per due (10,8%), tre (5,0%), quattro (1,4%) e cinque episodi (1,1%). Questa distribuzione, asimmetrica e "a coda lunga", indica che le recidive multiple rappresentano una minoranza della casistica, ma risultano concentrate negli stadi più avanzati alla diagnosi.

Nel complesso, i risultati supportano una stretta associazione tra lo stadio FIGO iniziale e il carico di recidiva nel follow-up, evidenziando il valore prognostico dello stadio alla diagnosi nel determinare l'evoluzione clinica dei tumori borderline dell'ovaio e contribuendo a orientare le decisioni terapeutiche (inclusa la possibilità di un approccio chirurgico conservativo della fertilità nei casi selezionati).

Fig 13 Distribuzione di frequenza del numero di recidive per paziente

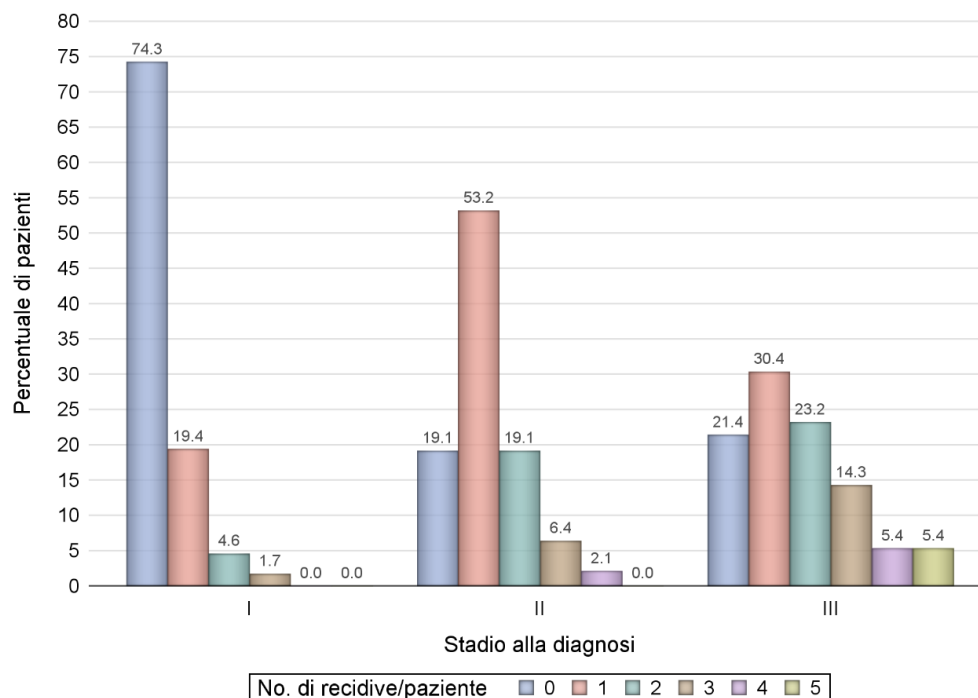


Al valutare le recidive per stadio FIGO abbiamo osservato:

- **Stadio FIGO I:** La maggioranza delle pazienti è rimasta libera da recidiva (74,3%). Una sola recidiva si è osservata nel 19,4%, mentre  $\geq 2$  recidive risultano rare (6,3% complessivi: 4,6% con due e 1,7% con tre); nessun caso ha presentato più di 3 episodi.
- **Stadio FIGO II:** La quota senza recidiva si riduce al 19,1%; l'evento più frequente è una recidiva (53,2%), mentre le recidive multiple rappresentano complessivamente il 27,6% (19,1% con due, 6,4% con tre, 2,1% con quattro; nessun caso con cinque).
- **Stadio FIGO III:** La distribuzione si sposta verso una maggior percentuale di eventi: 21,4% senza recidiva, 30,4% con una recidiva e 48,3% con  $\geq 2$  recidive (23,2% con due, 14,3% con tre, 5,4% con quattro e 5,4% con cinque episodi).

Il grafico a barre della Figura 14 rappresenta, per ciascuno stadio FIGO alla diagnosi, la percentuale di pazienti con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 recidive.

Fig 14. Distribuzione di frequenza del numero di recidive per paziente in accordo allo stadio alla diagnosi



La Tabella 4 riporta i risultati dell'analisi di Kaplan-Meier sul tempo libero da recidiva (recurrence-free survival, RFS) calcolato dalla diagnosi alla prima recidiva, in relazione allo stadio FIGO alla diagnosi.

Nel sottogruppo di pazienti in stadio I, la mediana di tempo libero da recidiva non è stata raggiunta, indicativa di una bassa incidenza di recidive nel periodo di osservazione. In questo gruppo, 45 eventi sono stati osservati su 175 soggetti a rischio, con un follow-up mediano di 88.5 mesi (range: 1.7–335).

Le pazienti con stadio II hanno presentato una mediana di RFS pari a 28.3 mesi (IC 95%: 15.7–51.7), con 38 recidive su 47 pazienti. Il follow-up mediano per questo gruppo è stato di 87.4 mesi (range: 2.9–278).

Nel gruppo stadio III, la mediana di RFS si è attestata a 23.4 mesi (IC 95%: 13.3–34.1), con 44 eventi su 56 pazienti, e un follow-up mediano di 131 mesi (range: 0.6–205).

A livello complessivo, considerando l'intera coorte di 278 pazienti, sono state osservate 127 recidive, con una mediana complessiva di RFS di 112 mesi (IC 95%: 77.0–205) e un follow-up mediano di 100 mesi (range: 0.6–278).

L'analisi dei log-rank test con correzione di Sidak ha evidenziato differenze statisticamente significative tra stadio I vs II ( $p < 0.001$ ) e stadio I vs III ( $p < 0.001$ ), mentre non sono emerse differenze significative tra stadio II e III ( $p = 0.85$ ). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata nei tempi mediani di follow-up tra i gruppi.

Questi risultati confermano una migliore sopravvivenza libera da recidiva nelle pazienti diagnosticate in stadio I, rispetto a quelle in stadi più avanzati, rafforzando il ruolo prognostico favorevole dello stadio precoce nei tumori borderline dell'ovaio.

**Tab.4.** Analisi di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva dalla diagnosi alla prima recidiva in accordo allo stadio alla diagnosi

Stadio	Mediana, mesi (IC95%)	Eventi/Soggetti a rischio	Mediana di Follow-up mesi (min,max)
I	non raggiunta	45/175	88.5 (1.7,335)
II	28.3 (15.7,51.7)	38/47	87.4 (2.9,278)
III	23.4 (13.3,34.1)	44/56	131 (0.6,205)
<b>Overall</b>	112 (77.0,205)	127/278	100 (0.6,278)

Log-rank p-values (Sidak adjusted): I vs II, **p < 0.001**; I vs III, **p < 0.001**; II vs III, p = 0.85;

Mediane (mesi) di F.U p-values: I vs II, p = 0.37; I vs III, p = 0.48; II vs III, p = 1.00;

Il seguente grafico (Fig 15) mostra le curve di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) ottenute mediante analisi di Kaplan-Meier, stratificate in base allo stadio FIGO alla diagnosi (stadio I, II, III). L'asse delle ordinate rappresenta la probabilità cumulativa di non recidivare, mentre l'asse delle ascisse indica il tempo in mesi dalla diagnosi alla prima recidiva. Le curve sono accompagnate dal numero di soggetti a rischio per ciascun intervallo temporale.

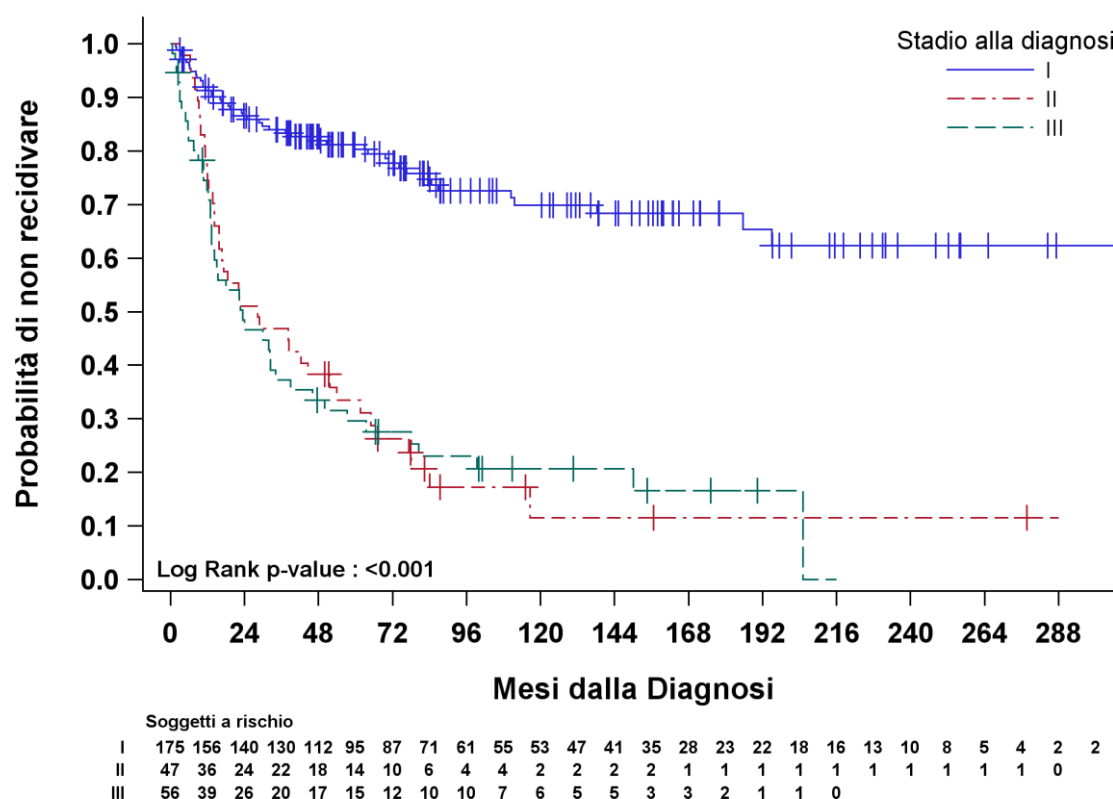
Le curve evidenziano una differenza significativa nella probabilità di rimanere libere da recidiva tra i tre stadi, con una sopravvivenza libera da recidiva nettamente superiore nelle pazienti diagnosticate in stadio I. In questo gruppo, la curva si mantiene stabilmente più alta lungo tutto il periodo di osservazione, e una quota consistente di pazienti non presenta recidive anche a lungo termine. Al contrario, le curve relative agli stadi II e III mostrano una rapida discesa nei primi mesi, con una perdita precoce della probabilità di non recidiva.

Sebbene le curve per stadio II e III siano tra loro sovrapponibili nei primi 48–60 mesi, il declino appare lievemente più accentuato nello stadio III oltre i 5 anni, suggerendo un carico di recidiva cumulativa leggermente maggiore nei tumori più avanzati. Questo dato è coerente con i risultati riportati nella Tabella 3, dove la mediana di tempo libero da recidiva è più lunga per lo stadio II rispetto allo stadio III, sebbene non significativamente (p = 0.85).

Il test Log-Rank, con p-value complessivo < 0.001, conferma la significatività statistica delle differenze tra le curve, in particolare tra stadio I e gli stadi II e III.

Nel complesso, il grafico supporta l'evidenza che lo stadio FIGO alla diagnosi rappresenta un determinante prognostico fondamentale nel definire la durata del tempo libero da recidiva nei tumori borderline dell'ovaio. Tali risultati rafforzano il razionale per una sorveglianza più intensiva e prolungata nei casi diagnosticati in stadi avanzati.

Fig.15. Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo allo stadio



La Tabella 5 presenta l'analisi di Kaplan-Meier del tempo libero da recidiva (RFS) dalla diagnosi alla prima recidiva, stratificata secondo caratteristiche istologiche, tipo di intervento chirurgico, presenza di cellule tumorali maligne (CTM) e livelli sierici di CA 125.

### 5.2.2 Istologia tumorale

Il tipo istologico mostra una rilevante variabilità nella sopravvivenza libera da recidiva. Le pazienti con tumore mucinoso non hanno raggiunto la mediana di RFS (9 eventi su 74), indicando una prognosi favorevole. Al contrario, le pazienti con istotipo sieroso micropapillifero hanno mostrato una mediana di RFS significativamente più breve, pari a 44.5 mesi (IC95%: 17.2–66.4), con 53 eventi su 79. Il gruppo sieroso classico ha mostrato una mediana intermedia di 78.1 mesi (IC95%: 49.9–138) con 65 recidive su 125.

I confronti multipli mediante Log-rank test con correzione di Sidak hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra l'istologia mucinosa e sia l'istologia sierosa ( $p < 0.001$ ) sia quella micropapillifera ( $p < 0.001$ ), mentre non è emersa significatività tra sieroso e micropapillifero ( $p = 0.47$ ).

### 5.2.3 Tipo di intervento chirurgico

La tipologia di intervento si associa in maniera differenziata alla probabilità di rimanere libere da recidiva:

- Le pazienti sottoposte ad annessiectomia monolaterale hanno mostrato la sopravvivenza migliore, con una mediana di 205 mesi (IC95%: 78.1–non raggiunta).
- Nelle pazienti sottoposte a enucleazione monolaterale, la mediana non è stata raggiunta, suggerendo un buon controllo della malattia (30 eventi su 99).
- Le enucleazioni bilaterali sono risultate associate al tempo libero di malattia più breve: 31.8 mesi (IC95%: 17.9–46.1), con 38 recidive su 49.
- Nei casi trattati con enucleazione monolaterale più annessiectomia controlaterale, la mediana è risultata pari a 63.5 mesi (IC95%: 14.3–non raggiunta).

Il confronto statistico ha evidenziato differenze significative tra:

- annessiectomia monolaterale e enucleazione bilaterale ( $p = 0.03$ ),
- enucleazione monolaterale e bilaterale ( $p < 0.001$ ),
- enucleazione monolaterale e mono + annessiectomia controlaterale ( $p = 0.004$ ),
- enucleazione bilaterale e combinata ( $p = 0.02$ ).

### 5.2.4 Cellule tumorali maligne (CTM)

La presenza di CTM nel liquido peritoneale si associa in modo statisticamente significativo a un peggioramento della sopravvivenza libera da recidiva: le pazienti senza CTM non hanno raggiunto la mediana, mentre quelle con CTM presentano una mediana di RFS di 30.0 mesi (IC95%: 17.2–50.6), con 68 eventi su 91 ( $p < 0.001$ ).

### 5.2.5 CA 125 sierico

Anche il livello di CA 125 al momento della diagnosi si è dimostrato un importante predittore prognostico. Le pazienti con valori  $\leq 35$  U/mL non hanno raggiunto la mediana di RFS (21 eventi su 83), mentre quelle con livelli  $> 35$  U/mL hanno mostrato una mediana di 70.7 mesi (IC95%: 34.1– non raggiunta), con 53 eventi su 102 ( $p < 0.001$ ).

Nel complesso, i risultati indicano che istologia tumorale, tipo di intervento chirurgico, presenza di CTM e livelli di CA 125 sono fattori prognostici indipendenti associati alla durata del tempo libero da recidiva. Questi dati supportano l'utilità di una stratificazione del rischio per una gestione più personalizzata delle pazienti con tumore borderline dell'ovaio.

Tab.5. Analisi di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva dalla diagnosi alla prima recidiva

Fattore di rischio		Mediana, mesi (IC95%)	Eventi/Soggetti a rischio
Istologia	Sieroso	78.1 (49.9,138)	65/125
	Sieroso micropapillifero	44.5 (17.2,66.4)	53/79
	Mucinoso	non raggiunta	9/74
Tipo di intervento	1. Annessiectomia monolaterale	205 (78.1, -)	48/111
	2. Enucleazione monolaterale	non raggiunta	30/99
	3. Enucleazione bilaterale	31.8 (17.9,46.1)	38/49
	4. Enucleazione mono + annessiectomia controlaterale	63.5 (14.3, -)	11/19
CTM	No	non raggiunta	47/162
	Si	30.0 (17.2,50.6)	68/91
CA 125	$\leq 35$	non raggiunta	21/83
	$> 35$	70.7 (34.1, -)	53/102

Log-rank p-values (Sidak adjusted):

Istologia: Sieroso vs Sieroso micropapillifero,  $p = 0.47$ ; Sieroso vs Mucinoso,  $p < 0.001$ ; Mucinoso vs Sieroso micropapillifero  $p < 0.001$ ; CTM  $p < 0.001$ ;

CA 125  $p < 0.001$ ;

Tipo di intervento: 1 vs 2,  $p = 0.58$ ; 1 vs 3,  $p = 0.03$ ; 1 vs 4,  $p = 0.86$ ; 2 vs 3,  $p < 0.001$ ; 2 vs 4,  $p = 0.004$ ; 3 vs 4,  $p = 0.02$ ;

Il grafico (Fig 16) mostra le curve di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) calcolate mediante analisi di Kaplan-Meier, stratificate in base al sottotipo istologico del tumore borderline dell'ovaio. L'asse delle ordinate rappresenta la probabilità cumulativa di non andare incontro a recidiva, mentre l'asse delle ascisse indica il tempo in mesi dalla diagnosi. I trattini verticali sulle curve indicano i tempi di censura (ossia i pazienti liberi da recidiva al momento dell'ultima osservazione).

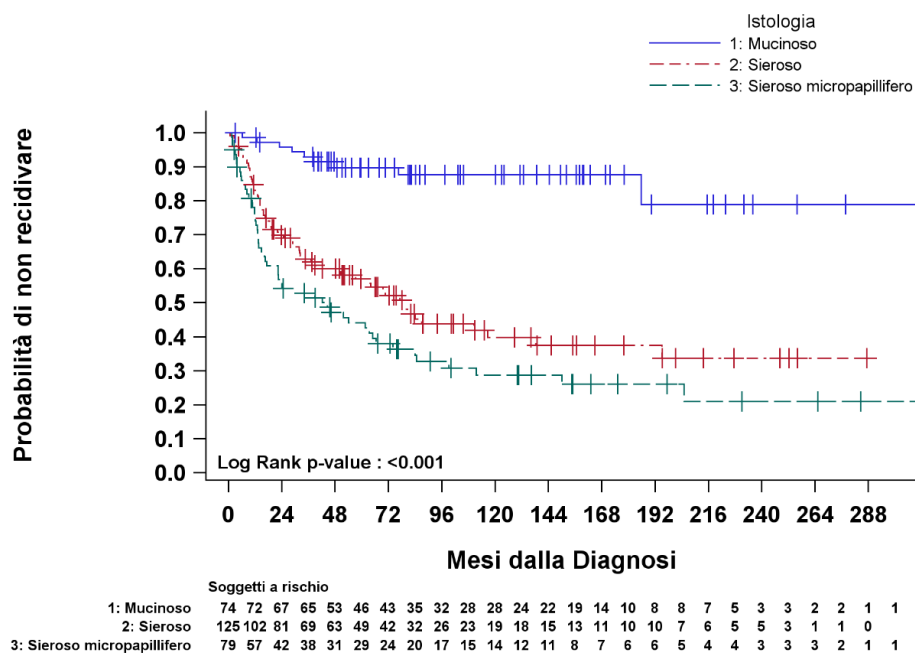
Le curve mostrano una chiara separazione tra i tre gruppi istologici, con una differenza statisticamente significativa (Log-rank p-value  $< 0.001$ ):

- Il gruppo con istotipo mucinoso presenta la migliore sopravvivenza libera da recidiva, con una curva che si mantiene stabilmente sopra il 75% anche oltre i 10 anni di follow-up. Questo suggerisce una bassa incidenza di recidiva nel tempo per questo sottotipo.
- Le pazienti con istologia sierosa mostrano una sopravvivenza intermedia, con una progressiva riduzione della probabilità di non recidiva soprattutto nei primi 60–72 mesi. La curva si stabilizza poi su valori compresi tra il 40% e il 50% nel lungo termine.
- L'istotipo sieroso micropapillifero è associato al peggior profilo prognostico, con un declino più rapido della RFS. Entro i primi 5 anni, la probabilità di non recidiva scende al di sotto del 50%, e si mantiene su livelli inferiori rispetto agli altri due gruppi per l'intera durata del follow-up.

La distribuzione dei soggetti a rischio riportata in basso conferma una progressiva riduzione del numero di pazienti osservati nel tempo, in modo omogeneo tra i gruppi.

Nel complesso, il grafico evidenzia che l'istologia rappresenta un determinante prognostico rilevante per il rischio di recidiva nei tumori borderline dell'ovaio. In particolare, il sottotipo mucinoso si associa a un rischio significativamente più basso rispetto alle forme sierose, con il micropapillifero che si conferma come la variante istologica a maggiore tendenza a recidivare.

**Fig.16.** Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo all'istologia



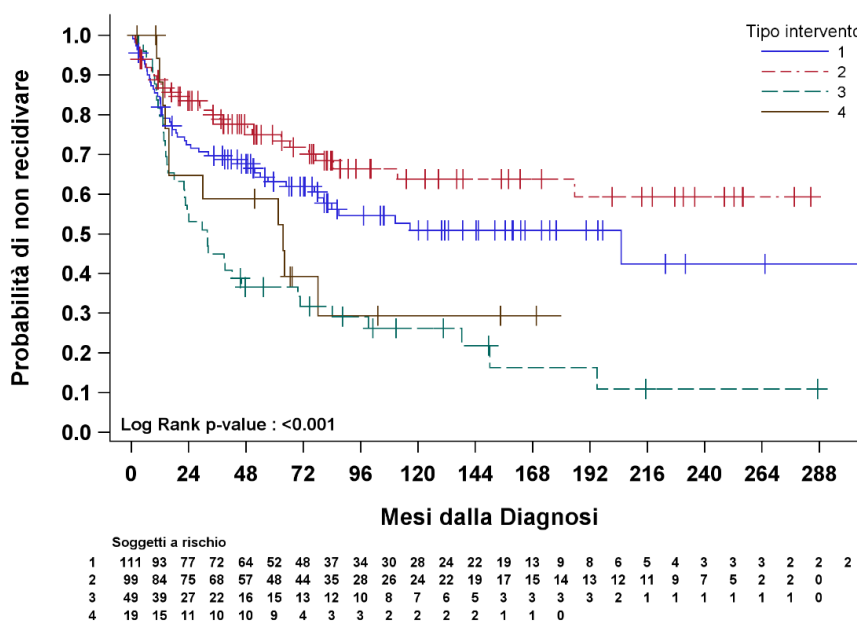
Il grafico rappresentato nella figura 17 presenta le curve di Kaplan-Meier relative al tempo libero da recidiva, stratificato in quattro categorie di trattamento chirurgico:

1. Annessiectomia monolaterale (linea nera continua)
2. Enucleazione monolaterale (linea rossa tratteggiata)
3. Enucleazione bilaterale (linea verde tratto-punto)
4. Enucleazione monolaterale + annessiectomia controlaterale (linea marrone)

L'asse delle ordinate rappresenta la probabilità cumulativa di non recidiva, mentre l'asse delle ascisse indica i mesi dalla diagnosi. La significatività globale tra i gruppi è confermata dal Log-rank p-value < 0.001.

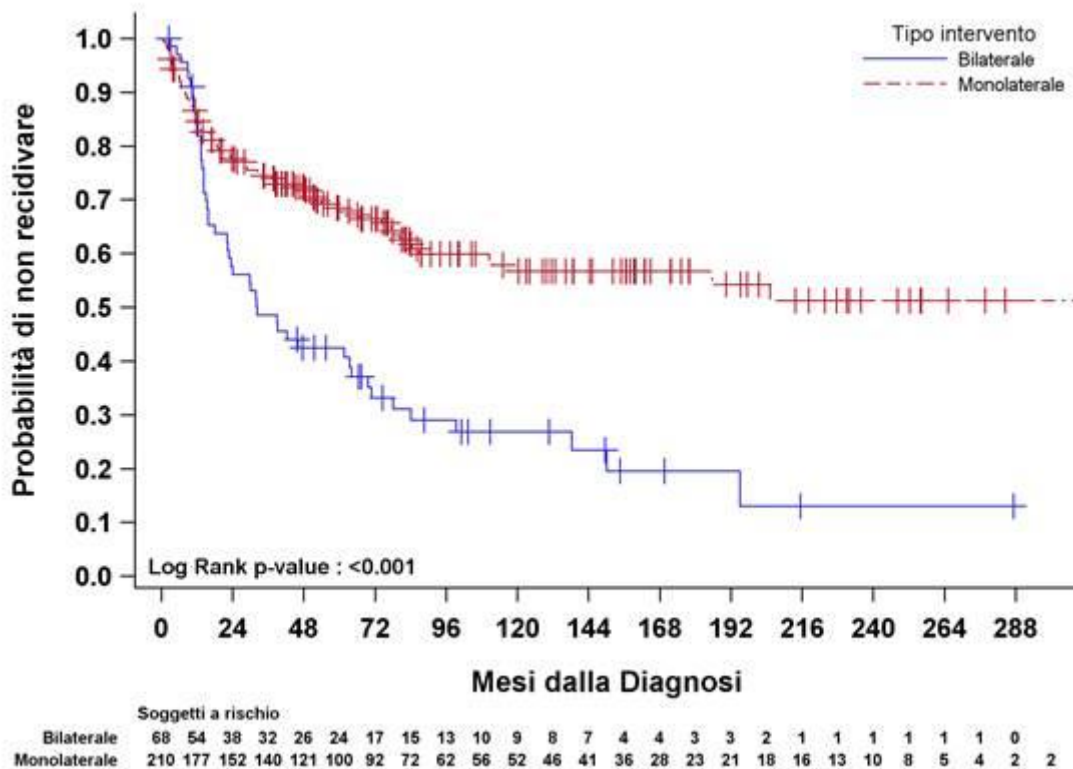
La curva relativa all'enucleazione monolaterale (tipo 2) mostra il miglior profilo di sopravvivenza libera da recidiva, con una lenta e progressiva discesa della probabilità nel tempo. Seguono, in ordine, le pazienti sottoposte ad annessiectomia monolaterale (tipo 1), con una curva leggermente inferiore ma comunque favorevole. Le pazienti trattate con enucleazione bilaterale (tipo 3) mostrano il peggior andamento, con un rapido declino della curva nei primi 60 mesi e una sopravvivenza libera da recidiva che si assesta su valori inferiori al 40% nel lungo termine. L'intervento combinato (tipo 4) mostra una traiettoria intermedia.

Fig 17 Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo al tipo di intervento



In considerazione della forbice tra gli interventi monolaterali confrontati con i bilaterali abbiamo deciso di rappresentare graficamente questa differenza come segue (fig 18):

Fig 18. Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo al tipo di intervento



Anche in questo caso, l'analisi di log-rank ( $p < 0.001$ ) conferma una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

La curva relativa all'intervento monolaterale mostra una sopravvivenza libera da recidiva nettamente superiore rispetto a quella bilaterale. Le pazienti trattate con chirurgia bilaterale presentano una rapida riduzione della probabilità di non recidiva già nei primi anni e un plateau intorno al 20–25% nel lungo termine.

L'analisi congiunta dei due grafici evidenzia che l'approccio monolaterale, in particolare l'enucleazione monolaterale, è associato a un minor rischio di recidiva nel tempo rispetto alle

chirurgie bilaterali. La chirurgia bilaterale, pur potenzialmente più radicale, si correla a una maggiore incidenza di recidiva, verosimilmente per selezione di pazienti con malattia più estesa o bilateralità iniziale.

Questi risultati suggeriscono che il tipo di chirurgia rappresenta un fattore prognostico significativo nel rischio di recidiva dei tumori borderline dell'ovaio. Sebbene l'intervento bilaterale venga spesso riservato a forme più estese, esso si associa a una sopravvivenza libera da recidiva inferiore, mentre la chirurgia conservativa monolaterale mostra un profilo più favorevole in termini di controllo di malattia a lungo termine. Questo si deve sicuramente a che l'approccio monolaterale si esegue prevalentemente negli stadi FIGO iniziali.

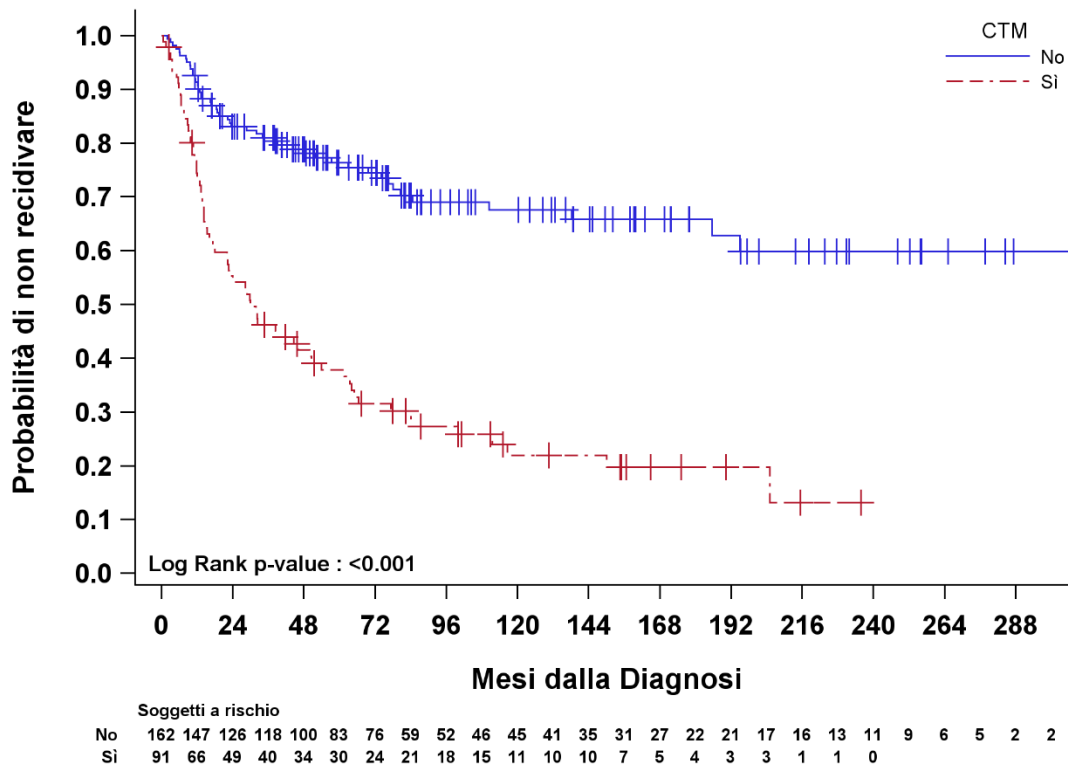
Il grafico successivo (Fig 19) illustra le curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) dalla diagnosi alla prima recidiva, in funzione della presenza o assenza di cellule tumorali maligne (CTM) nel liquido peritoneale.

Si evidenzia una differenza marcata e statisticamente significativa tra i due gruppi (Log-rank p-value < 0.001). Le pazienti senza CTM mostrano una sopravvivenza libera da recidiva nettamente superiore lungo tutto il periodo osservato, con una probabilità che si mantiene stabilmente oltre il 70% anche oltre i 10 anni dalla diagnosi. Al contrario, le pazienti con presenza di CTM presentano una discesa rapida della curva nei primi anni di follow-up, con una probabilità residua di non recidiva che scende progressivamente fino a valori inferiori al 20% nel lungo termine.

Il numero di soggetti a rischio riportato in basso conferma la consistenza numerica del confronto tra i gruppi: 162 pazienti senza CTM e 91 con CTM.

Questo grafico conferma che la presenza di CTM nel liquido peritoneale rappresenta un fattore prognostico sfavorevole nella nostra casistica. Le pazienti con CTM alla diagnosi hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare recidive precoci e multiple nel corso del follow-up, suggerendo l'opportunità di un monitoraggio clinico più stretto e prolungato in tale sottogruppo.

Fig.19. Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo alla presenza di CTM



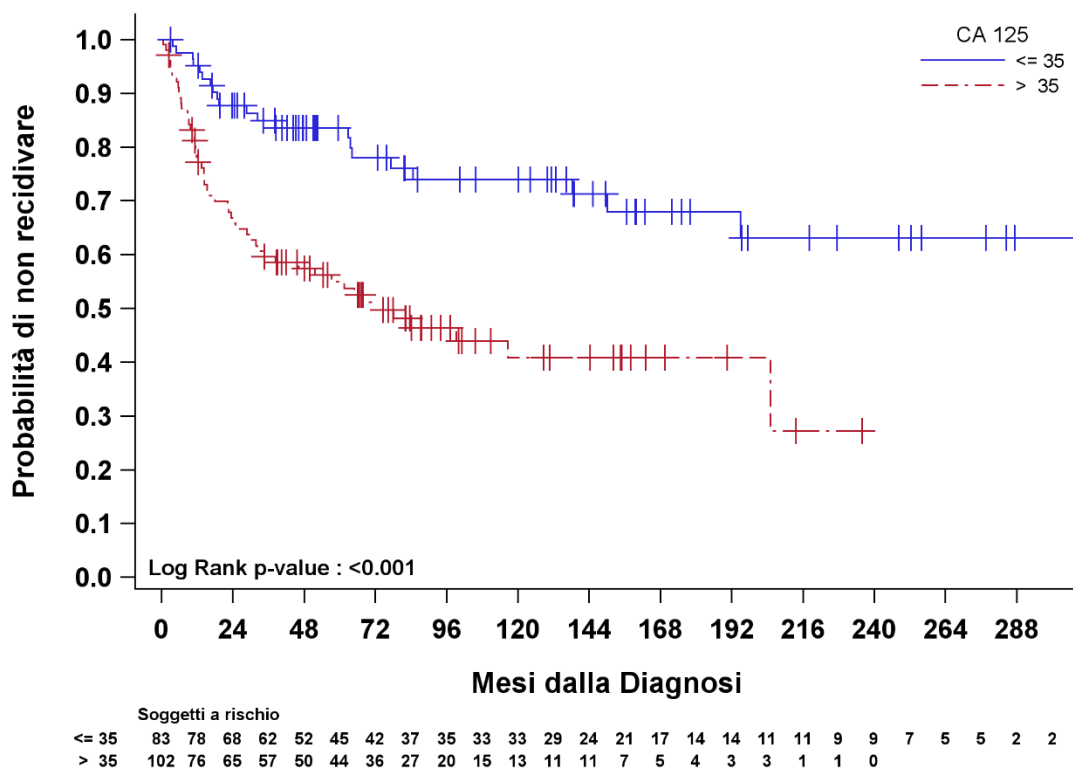
Le curve del grafico della Fig 20 mostra le curve di Kaplan-Meier per la RFS in pazienti con tumore borderline dell'ovaio, stratificate in base ai valori sierici di CA 125 al momento della diagnosi ed evidenziano una differenza marcata e statisticamente significativa tra i due gruppi (Log-rank  $p < 0.001$ ). Le pazienti con valori di CA 125  $\leq 35$  U/mL presentano una sopravvivenza libera da recidiva nettamente più lunga rispetto a quelle con valori  $> 35$  U/mL. In particolare:

- Le pazienti con Ca 125 nella norma mantengono una curva costantemente al di sopra delle pazienti con  $Ca125 \geq 35$ , con una probabilità di non recidiva stabile attorno al 70–75% nel lungo termine.
- La curva corrispondente a pazienti con CA 125 elevato, mostra un declino più rapido nei primi 3–5 anni, con una probabilità che scende progressivamente al di sotto del 50% dopo circa 72 mesi.

Il numero di soggetti a rischio per ciascun gruppo è riportato sotto il grafico: 83 pazienti nel gruppo con CA 125  $\leq 35$  e 102 nel gruppo con valori superiori.

Questo grafico dimostra che livelli sierici elevati di CA 125 ( $> 35$  U/mL) alla diagnosi si associano a un rischio significativamente maggiore di recidiva precoce, confermandone il valore prognostico anche nella nostra casistica. Il CA 125, comunemente usato nella pratica clinica per il monitoraggio delle neoplasie ovariche, si conferma quindi uno strumento utile anche per la stratificazione del rischio in fase diagnostica.

**Fig.20** Curve di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva (prima recidiva) dalla diagnosi in accordo ai livelli di CA 125



### 5.3 Modello multivariato (aggiustato per i principali covariati)

Nel modello di regressione di Cox multivariato, costruito includendo le principali variabili di confondimento riportate, sono risultati indipendentemente associati al rischio di prima recidiva i seguenti fattori:

Stadio FIGO II rispetto a I. L'hazard ratio (HR) è pari a 3,25, con intervallo di confidenza (IC) al 95% 1,40–7,56 e valore di  $p = 0,006$ . Questo dato indica un aumento statisticamente significativo del rischio di recidiva per i pazienti in stadio II rispetto a quelli in stadio I.

Istologia mucinosa rispetto a sierosa. L'HR è 0,24 (IC 95% 0,08–0,68;  $p = 0,008$ ), evidenziando una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva associata al sottotipo mucinoso rispetto al sieroso, con effetto protettivo indipendente dopo aggiustamento.

Stadio FIGO III rispetto a I. L'HR è 2,18 (IC 95% 0,90–5,26;  $p = 0,08$ ). Si osserva un trend verso un rischio maggiore, che tuttavia non raggiunge la significatività statistica dopo l'aggiustamento per i covariati.

I risultati, ottenuti mediante analisi univariata e successivamente confermati o meno attraverso analisi multivariata, offrono un quadro articolato dell'impatto delle variabili esaminate. A continuazione si descrivono tutte le variabili esaminate che poi si assumono nella tabella 6.

#### 5.3.1 Variabili continue (modello univariato)

- **Età alla diagnosi.** Considerando incrementi di 5 anni, l'hazard ratio (HR) stimato è pari a 0,92, con intervallo di confidenza (IC) al 95% 0,82–1,03 e valore di  $p = 0,15$ ; pertanto non si osserva un'associazione statisticamente significativa tra l'età alla diagnosi e il rischio dell'evento in studio. Possiamo però dire che per ogni 5 anni in più di età alla diagnosi si osserva un 8% di riduzione del rischio di recidiva.
- **Età al menarca.** Per un incremento di 5 anni dell'età al menarca, l'HR è 0,73 (IC 95% 0,39–1,38) con  $p = 0,94$ ; anche in questo caso l'associazione non risulta statisticamente significativa.

- **Intervallo tra menarca e diagnosi.** Per ogni aumento di 5 anni nell'intervallo tra menarca e diagnosi, l'HR è 0,92 (IC 95% 0,81–1,03) con  $p = 0,15$ ; non emerge un'associazione statisticamente significativa con l'esito considerato.
- **Diametro massimo della lesione.** Per incrementi di 10 mm del diametro massimo, l'HR è 0,99 (IC 95% 0,95–1,03) con  $p = 0,73$ ; non si evidenzia un'associazione statisticamente significativa.
- **CA 125.** Per un incremento di 50 U/mL, l'HR è 1,00 (IC 95% 0,98–1,01) con  $p = 0,63$ ; l'associazione non è statisticamente significativa.
- **CA 19-9.** Per un incremento di 50 U/mL, l'HR è 1,00 (IC 95% 0,97–1,02) con  $p = 0,54$ ; l'associazione non è statisticamente significativa.

Gli hazard ratio sopra riportati sono espressi per i seguenti incrementi delle variabili: 5 anni per età e intervalli temporali, 10 mm per il diametro massimo della lesione, 50 U/mL per i marcatori sierici CA 125 e CA 19-9. In nessuno dei modelli univariati considerati è emersa un'associazione statisticamente significativa con l'outcome<sup>6</sup>.

### 5.3.2 Variabili categoriali

Per quanto riguarda l'istologia tumorale, la variante sierosa micropapillifera è risultata associata a un aumento del rischio di recidiva nell'analisi univariata (HR = 1,45; IC 95%: 1,01–2,09;  $p = 0,04$ ). Tuttavia, tale associazione non è stata confermata dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti, risultando non significativa nell'analisi multivariata (HR = 1,09;  $p = 0,75$ ). Al contrario, la variante mucinosa si è dimostrata significativamente protettiva sia nell'analisi univariata (HR = 0,17; IC 95%: 0,09–0,35;  $p < 0,001$ ) che in quella multivariata (HR = 0,24;  $p = 0,008$ ), suggerendo un ruolo favorevole in termini prognostici.

---

<sup>6</sup> Gli hazard ratio sopra riportati sono espressi per i seguenti incrementi delle variabili: 5 anni per età e intervalli temporali, 10 mm per il diametro massimo della lesione, 50 U/mL per i marcatori sierici CA 125 e CA 19-9. In nessuno dei modelli univariati considerati è emersa un'associazione statisticamente significativa con l'outcome.

Relativamente al tipo di intervento chirurgico, considerando l'annessiectomia monolaterale come categoria di riferimento, l'enucleazione monolaterale non ha mostrato una significatività statistica né nell'analisi univariata (HR = 0,66; p = 0,08) né in quella multivariata (HR = 0,76; p = 0,47). L'enucleazione bilaterale, invece, si è associata a un aumento significativo del rischio di recidiva nell'analisi univariata (HR = 2,14; p < 0,001), associazione che si attenua e perde significatività nel modello multivariato (HR = 1,66; p = 0,11). Anche l'enucleazione monolaterale associata ad annessiectomia controlaterale non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa, né nell'analisi univariata (HR = 1,60; p = 0,16) né in quella multivariata (HR = 0,73; p = 0,53).

Per quanto concerne la modalità chirurgica, non si osserva alcuna differenza significativa tra la laparotomia (LPT) e la laparoscopia (LPS), utilizzata come riferimento (HR = 1,17; p = 0,38), motivo per cui tale variabile non è stata inclusa nell'analisi multivariata.

La presenza di cellule tumorali maligne (CTM) nel liquido peritoneale è risultata fortemente associata al rischio di recidiva nell'analisi univariata (HR = 3,63; p < 0,001), ma tale associazione non si è mantenuta nell'analisi multivariata (HR = 1,47; p = 0,36), suggerendo un possibile effetto confondente.

Anche la microinvasione non ha mostrato un'associazione statisticamente significativa con il rischio di recidiva (HR = 1,38; p = 0,14).

L'avanzamento dello stadio FIGO si conferma invece un fattore prognostico rilevante. In particolare, rispetto allo stadio I, lo stadio II presenta un rischio significativamente aumentato sia nell'analisi univariata (HR = 4,81; p < 0,001) sia in quella multivariata (HR = 3,25; p = 0,006). Per lo stadio III, sebbene l'associazione sia significativa nell'analisi univariata (HR = 5,02; p < 0,001), essa si riduce nel modello aggiustato, risultando non più statisticamente significativa (HR = 2,18; p = 0,08).

L'età al menarca, considerata come variabile categorizzata, non ha mostrato alcuna associazione significativa con il rischio di recidiva (HR = 0,87; p = 0,45 per l'età ≥ 12 anni rispetto a < 12 anni).

Anche i marker tumorali hanno evidenziato risultati contrastanti. Il CA 125, per valori superiori a 35 U/mL, è risultato associato a un aumentato rischio nella sola analisi univariata (HR = 2,77; p < 0,001), ma tale associazione non è stata confermata nel modello multivariato (HR = 1,16; p = 0,60). Il CA 19-9, invece, non ha mostrato alcuna significatività in entrambe le analisi (HR = 0,96; p = 0,91).

Infine, l'analisi dei microimpianti, condotta esclusivamente nei pazienti in stadio II e III, non ha evidenziato differenze significative tra la presenza di impianti non invasivi (HR = 0,64; p = 0,65) o invasivi (HR = 0,75; p = 0,78) rispetto all'assenza di impianti. Si sottolinea che tale analisi è stata limitata a una sottopopolazione e con un numero molto ridotto, con un potenziale impatto sulla significatività statistica.

In conclusione, l'istotipo mucinoso e lo stadio FIGO II emergono come i principali fattori indipendenti associati a un rischio ridotto o aumentato, rispettivamente, di recidiva nei tumori borderline dell'ovaio. Altri fattori, seppur inizialmente associati nell'analisi univariata, non hanno mantenuto la significatività dopo l'aggiustamento, sottolineando la complessità dell'interazione tra le variabili prognostiche.

**Tab.6.** Analisi univariate e multivariata dei fattori di rischio per la prima recidiva (modello di Cox) stadi FIGO I vs II vs III

Fattore di rischio alla diagnosi			Univariata		Multivariata	
			HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value
Variabili continue	Età,anni <sup>a</sup>	alla diagnosi	0.92 (0.82,1.03)	0.15	-	-
		al menarca	0.73 (0.39,1.38)	0.94	-	-
	Anni tra menarca e diagnosi <sup>a</sup>		0.92 (0.81,1.03)	0.15	-	-
	Diametro maggiore della lesione <sup>b</sup> , mm		0.99 (0.95,1.03)	0.73	-	-
	CA 125 <sup>c</sup>		1.00 (0.98,1.01)	0.63	-	-
	CA 19-9 <sup>c</sup>		1.00 (0.97,1.02)	0.54	-	-
Variabili categoriche	Istologia	Sieroso	rif	-	rif	-
		Sieroso micropapillifero	1.45 (1.01,2.09)	<b>0.04</b>	1.09 (0.65,1.82)	0.75
		Mucinoso	0.17 (0.09,0.35)	<b>&lt; 0.001</b>	0.24 (0.08,0.68)	<b>0.008</b>
	Microimpianti <sup>d</sup>	Nessun impianto	rif	-	-	-
		Non invasivi	0.64 (0.09,4.63)	0.65	-	-
		Invasivi	0.75 (0.10,5.85)	0.78	-	-
	Tipo di intervento	Annessiectomia monolaterale	rif	-	-	-
		Enucleazione monolaterale	0.66 (0.42,1.05)	0.08	0.76 (0.37,1.60)	0.47
		Enucleazione bilaterale	2.14 (1.39,3.27)	<b>&lt; 0.001</b>	1.66 (0.90,3.08)	0.11
		Enucleazione mono + annessiectomia controlaterale	1.60 (0.83,3.09)	0.16	0.73 (0.27,1.97)	0.53
	Modalità dell'intervento	LPS	rif	-	-	-
		LPT	1.17 (0.82,1.67)	0.38	-	-
	CTM	No	rif	-	rif	-
		Sì	3.63 (2.50,5.28)	<b>&lt; 0.001</b>	1.47 (0.67,3.25)	0.36
	Microinvasione	No	rif	-	-	-
		Sì	1.38 (0.90,2.12)	0.14	-	-
	Stadio	I	rif	-	rif	-
		II	4.81 (3.10,7.45)	<b>&lt; 0.001</b>	3.25 (1.40,7.56)	<b>0.006</b>
		III	5.02 (3.30,7.64)	<b>&lt; 0.001</b>	2.18 (0.90,5.26)	0.08
	Età al menarca (anni)	< 12	rif	-	-	-
		≥ 12	0.87 (0.61,1.24)	0.45	-	-
CA 125	≤ 35	rif	-	rif	-	
	> 35	2.77 (1.66,4.62)	<b>&lt; 0.001</b>	1.16 (0.65,2.07)	0.60	
CA 19-9	≤ 35	rif	-	-	-	
	> 35	0.96 (0.51,1.82)	0.91	-	-	

HR calcolati per incrementi pari a: <sup>a</sup> 5 anni, <sup>b</sup> 10 mm, <sup>c</sup> 50; HR = Hazard Ratio; <sup>d</sup> Sottopopolazione Stadi II e III; rif = livello di riferimento

Poiché stadio II e stadio III non differiscono tra loro ( $p= 0,85$ ), l'aggregazione II/III è metodologicamente giustificata, semplifica la comunicazione e non comporta perdita d'informazione rispetto all'analisi con stadi separati.

Le differenze di follow up tra i gruppi non spiegano la peggiore RFS degli stadi avanzati (I 88,5 mesi; II 87,4; III 131; I vs II  $p = 0,37$ ; I vs III  $p = 0,48$ ; II vs III  $p = 1,00$ ), di conseguenza i gruppi risultano sufficientemente comparabili per durata di osservazione.

Pertanto è stata realizzata una analisi statistica di confronto tra il primo stadio FIGO e gli stadi avanzati (Tab 7) come un solo gruppo per valutare se l'aumento del numero di casi in questo ultimo gruppo modifica la potenza dei parametri studiati.

**Tab.7.** Analisi di Kaplan-Meier per il tempo libero da recidiva dalla diagnosi alla prima recidiva in accordo allo stadio alla diagnosi

Stadio	Mediana, mesi (IC95%)	Eventi/Soggetti a rischio	Mediana di Follow-up mesi (min,max)
I	non raggiunta	45/175	88.5 (1.7,335)
II/III	28.3 (15.7,51.7)	82/103	115 (0.6,,278)
<b>Overall</b>	112 (77.0,205)	127/278	100 (0.6,278)

Log-rank  $p < 0.001$ ;

Mediane (mesi) di F.U p-values: I vs II/III,  $p = 0.14$ ;

In entrambe le impostazioni lo stadio I mostra una prognosi nettamente migliore, con mediana non raggiunta rispetto agli stadi II = 28,3 mesi (IC95% 15,7–51,7) e III = 23,4 mesi (13,3–34,1). La differenza II vs III non è significativa (log-rank  $p = 0,85$ ) versus stadi avanzati (II/III) = 28,3 mesi (15,7–51,7), sostanzialmente sovrapponibile alla stima dello stadio II da solo e coerente con l'intervallo di entrambi gli stadi avanzati.

Se facciamo il confronto tra i Long Rank degli stadi I vs II e I vs III entrambi presentano  $p < 0,001$ ; II vs III nessuna differenza con un  $p = 0,85$ . Mentre tra stadio I vs II/III appare statisticamente significativo con un  $p < 0,001$ .

Le due impostazioni analitiche conducono al medesimo messaggio clinico: rispetto allo stadio I, gli stadi avanzati presentano un rischio di recidiva decisamente superiore e un tempo libero da recidiva significativamente più breve.

## 5.4 Modello univariato e multivariato (aggiustato per i principali covariati)

Nell'analisi univariata, la maggior parte delle variabili continue (età alla diagnosi, età al menarca, anni tra menarca e diagnosi, diametro massimo della lesione, CA 125 e CA 19-9—calcolate per incrementi standard: 5 anni, 10 mm, 50 U/mL) non mostra associazioni significative con il rischio di prima recidiva. Tra le variabili categoriali, l'istotipo sieroso micropapillifero risulta associato a un aumento del rischio (HR = 1,45;  $p = 0,04$ ), mentre l'istotipo mucinoso appare fortemente protettivo (HR = 0,17;  $p < 0,001$ ). Le CTM nel liquido peritoneale sono significativamente associate a maggior rischio (HR = 3,63;  $p < 0,001$ ). Nel confronto per stadio, il gruppo II/III mostra un rischio più elevato (HR = 4,92;  $p < 0,001$ ). Quanto al tipo di intervento (riferimento: annessiectomia monolaterale), l'enucleazione bilaterale risulta associata a un incremento del rischio (HR = 2,14;  $p < 0,001$ ), mentre le altre categorie non raggiungono la significatività. La modalità chirurgica (LPT vs LPS), la microinvasione, i microimpianti (analizzati solo negli stadi II–III) e il CA 19-9 non mostrano associazioni significative.

Nell'analisi multivariata, il quadro si semplifica. Si conferma l'effetto protettivo dell'istotipo mucinoso (HR = 0,23;  $p = 0,006$ ), mentre l'istotipo sieroso micropapillifero perde significatività (HR = 1,03;  $p = 0,92$ ). L'associazione della CTM si attenua e non risulta confermata (HR = 1,43;  $p = 0,38$ ). Anche le differenze per tipo di intervento si riducono e non raggiungono la significatività (enucleazione bilaterale HR = 1,44;  $p = 0,21$ ). Il CA 125 ( $> 35$  U/mL) non è indipendentemente associato al rischio (HR = 1,16;  $p = 0,61$ ). Rilevante, invece, il confronto per stadio: il gruppo FIGO II/III mantiene un rischio indipendentemente maggiore rispetto allo stadio I (HR = 2,72; IC95% 1,20–6,16;  $p = 0,02$ ).

In sintesi, entrambe le analisi convergono su due messaggi chiave:

- (1) lo stadio avanzato rispetto allo stadio I è associato a un maggiore rischio indipendente di recidiva; l'aggregazione II/III (Tab. 8) fornisce una stima significativa e coerente con l'analisi separata (Tab. 5), dove solo lo stadio II supera la soglia di significatività dopo aggiustamento;
- (2) l'istotipo mucinoso rappresenta un fattore protettivo indipendente. Gli altri fattori valutati non mantengono un'associazione autonoma dopo controllo per confondenti.

**Tab.8.** Analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio per la prima recidiva (modello di Cox) stadi FIGO I vs II/III

Fattore di rischio alla diagnosi			Univariata		Multivariata	
			HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value
Variabili continue	Età, anni <sup>a</sup>	alla diagnosi	0.92 (0.82,1.03)	0.15	-	-
		al menarca	0.73 (0.39,1.38)	0.94	-	-
	Anni tra menarca e diagnosi <sup>a</sup>	0.92 (0.81,1.03)	0.15	-	-	
	Diametro maggiore della lesione <sup>b</sup> , mm	0.99 (0.95,1.03)	0.73	-	-	
	CA 125 <sup>c</sup>	1.00 (0.98,1.01)	0.63	-	-	
	CA 19-9 <sup>c</sup>	1.00 (0.97,1.02)	0.54	-	-	
Variabili categoriche	Istologia	Sieroso	rif	-	rif	-
		Sieroso micropapillifero	1.45 (1.01,2.09)	<b>0.04</b>	1.03 (0.62,1.71)	0.92
		Mucinoso	0.17 (0.09,0.35)	<b>&lt; 0.001</b>	0.23 (0.08,0.66)	<b>0.006</b>
	Microimpianti <sup>d</sup>	Nessun impianto	rif	-	-	-
		Non invasivi	0.64 (0.09,4.63)	0.65	-	-
		Invasivi	0.75 (0.10,5.85)	0.78	-	-
	Tipo di intervento	Annessiectomia monolaterale	rif	-	-	-
		Enucleazione monolaterale	0.66 (0.42,1.05)	0.08	0.75 (0.36,1.56)	0.44
		Enucleazione bilaterale	2.14 (1.39,3.27)	<b>&lt; 0.001</b>	1.44 (0.81,2.56)	0.21
		Enucleazione mono + annessiectomia controlat	1.60 (0.83,3.09)	0.16	0.66 (0.25,1.77)	0.41
	Modalità dell'intervento	LPS	rif	-	-	-
		LPT	1.17 (0.82,1.67)	0.38	-	-
	CTM	No	rif	-	rif	-
		Si	3.63 (2.50,5.28)	<b>&lt; 0.001</b>	1.43 (0.64,3.19)	0.38
	Microinvasione	No	rif	-	-	-
		Si	1.38 (0.90,2.12)	0.14	-	-
	Stadio	I	rif	-	rif	-
		II/III	4.92 (3.40,7.12)	<b>&lt; 0.001</b>	2.72 (1.20,6.16)	<b>0.02</b>
	Età al menarca (anni)	< 12	rif	-	-	-
		≥ 12	0.87 (0.61,1.24)	0.45	-	-
CA 125	≤ 35	rif	-	rif	-	
	> 35	2.77 (1.66,4.62)	<b>&lt; 0.001</b>	1.16 (0.65,2.07)	0.61	
CA 19-9	≤ 35	rif	-	-	-	
	> 35	0.96 (0.51,1.82)	0.91	-	-	

HR calcolati per incrementi pari a: <sup>a</sup> 5 anni, <sup>b</sup> 10 mm, <sup>c</sup> 50; HR = Hazard Ratio; <sup>d</sup> Sottopopolazione Stadi II e III; rif = livello di riferimento

Abbiamo valutato il rischio di  $\geq 2$  recidive utilizzando un modello di Anderson–Gill (Tab 9) (eventi ricorrenti). Le variabili continue sono state scalate come da protocollo: +5 anni per età e intervalli temporali, +10 mm per il diametro massimo, +50 unità per CA125 e CA19-9. Gli hazard ratio (HR) sono riportati con IC95% e p-value.

Nel modello multivariato, l'unico fattore che mantiene un'associazione indipendente con il rischio di nuove recidive è lo stadio: rispetto allo stadio I, lo stadio III presenta un HR 2,41 (IC95% 1,40–4,16;  $p=0,002$ ); lo stadio II non è significativo (HR 1,26;  $p=0,49$ ). Tutte le altre covariate considerate perdono significatività dopo aggiustamento o non mostrano un effetto rilevante.

In univariata si osservano alcuni segnali che non reggono in multivariata. L'età alla chirurgia appare protettiva (HR 0,85 per +5 anni;  $p=0,02$ ), ma si annulla una volta controllato per le altre variabili (HR 1,11;  $p=0,65$ ). Analogo discorso per gli anni tra menarca e diagnosi (HR 0,84 per +5 anni;  $p=0,02$  in univariata; HR 0,83;  $p=0,40$  in multivariata). L'età alla diagnosi mostra solo una tendenza (HR 0,86 per +5 anni;  $p=0,06$ ). L'età al menarca risulta al limite in univariata (HR 1,13;  $p=0,05$ ) ma con intervallo molto ampio (1,00–6,07), indice di stima instabile; non è inclusa nel modello finale.

Le restanti variabili non mostrano associazioni credibili: istologia (sieroso micropapillifero vs sieroso, HR 0,99;  $p=0,96$ ; mucinoso non stimabile), microimpianti (non stimabili negli stadi II–III), tipo di intervento (diverse combinazioni di enucleazione/annessiectomia; tutte ns), via d'accesso (LPS vs LPT, HR 1,04;  $p=0,87$ ), microinvasione (HR 1,08;  $p=0,77$ ), CTM (tendenza: HR 1,65;  $p=0,08$ ), diametro massimo (HR 1,04 per +10 mm;  $p=0,13$ ), CA125 e CA19-9 come continue o dicotomiche (tutte non significative).

La fotografia è chiara: il driver delle recidive multiple è l'estensione di malattia alla diagnosi. Le pazienti in stadio III hanno un hazard di nuova recidiva  $\sim 2,4$  volte quello delle pazienti in stadio I, indipendentemente dal resto. Gli indicatori anagrafici e riproduttivi (età, menarca, intervallo menarca-diagnosi) non aggiungono informazione predittiva autonoma; i segnali univariati erano verosimilmente confusi dallo stadio e/o da scelte terapeutiche correlate.

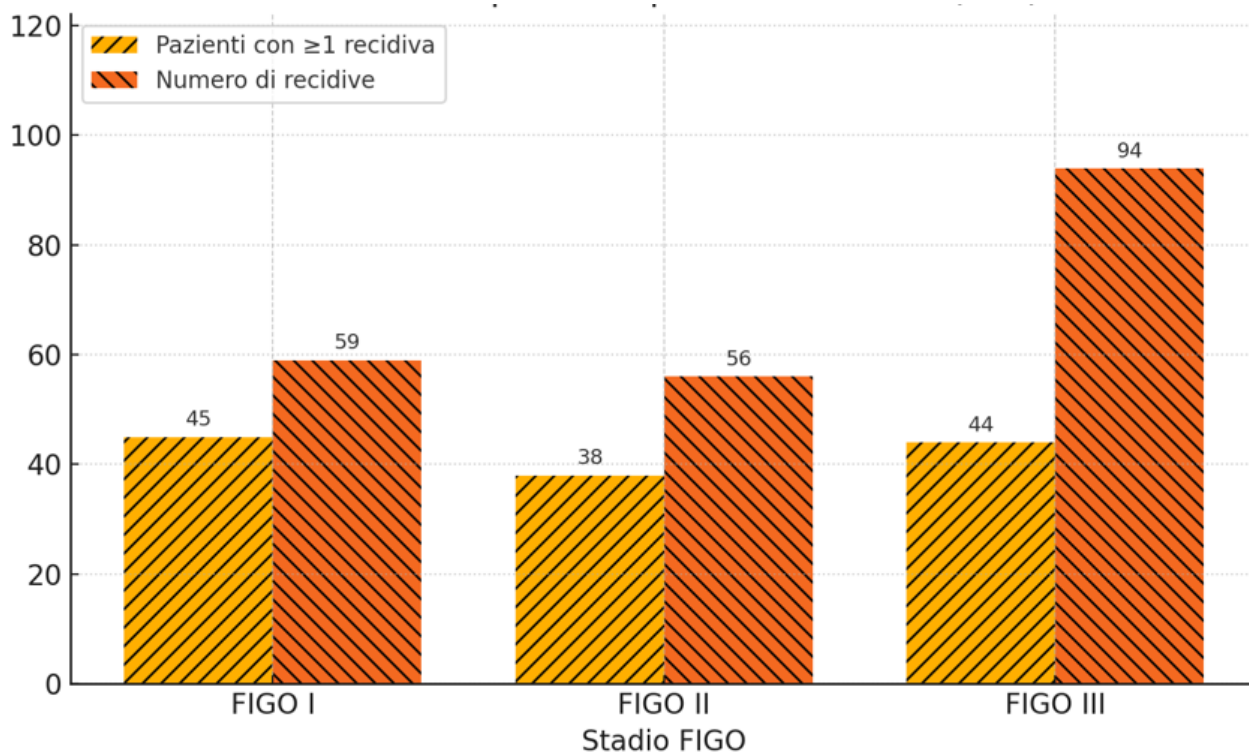
**Tab.9.** Analisi univariate e multivariata dei fattori di rischio per 2 o più recidive (modello di Anderson-Gill)

Fattore di rischio alla diagnosi		Univariata		Multivariata <sup>§</sup>		
		HR (IC95%)	p-value	HR (IC95%)	p-value	
Variabili continue	Età,anni <sup>a</sup>	alla diagnosi	0.86 (0.73,1.03)	0.06	-	-
		alla chirurgia	0.85 (0.74,0.98)	<b>0.02</b>	1.11 (0.72,1.71)	0.65
		al menarca	1.13 (1.00,6.07)	0.05	-	-
	Anni tra menarca e diagnosi <sup>a</sup>	0.84 (0.73,0.97)	<b>0.02</b>	0.83 (0.54,1.28)	0.40	
	Diametro maggiore della lesione <sup>b</sup> , mm	1.04 (0.99,1.08)	0.13	-	-	
	CA 125 <sup>c</sup>	1.02 (0.95,1.10)	0.52	-	-	
	CA 19-9 <sup>c</sup>	0.98 (0.93,1.04)	0.52	-	-	
Variabili categoriche	Istologia	Sieroso	rif	-	-	-
		Sieroso micropapillifero	0.99 (0.64,1.52)	0.96	-	-
		Mucinoso	non stimabile	-	-	-
	Microimpianti <sup>d</sup>	Nessun impianto	rif	-	-	-
		Non invasivi	non stimabile	-	-	-
		Invasivi	non stimabile	-	-	-
	Tipo di intervento	Annessiectomia monolaterale	rif	-	-	-
		Enucleazione monolaterale	0.94 (0.50,1.77)	0.85	-	-
		Enucleazione bilaterale	1.37 (0.82,2.29)	0.24	-	-
		Enucleazione mono + annessiectomia controlat	0.94 (0.41,2.12)	0.87	-	-
	Modalità dell'intervento	LPS	rif	-	-	-
		LPT	1.04 (0.67,1.61)	0.87	-	-
	CTM	No	rif	-	-	-
		Si	1.65 (0.94,2.91)	0.08	-	-
	Microinvasione	No	rif	-	-	-
		Si	1.08 (0.64,1.81)	0.77	-	-
	Stadio	I	rif	-	rif	-
		II	1.30 (0.68,2.50)	0.42	1.26 (0.66,2.41)	0.49
		III	2.78 (1.61,4.78)	<b>&lt; 0.001</b>	2.41 (1.40,4.16)	<b>0.002</b>
	Età al menarca (anni)	< 12	rif	-	-	-
		≥ 12	1.34 (0.86,2.09)	0.19	-	-
CA 125	≤ 35	rif	-	-	-	
	> 35	1.09 (0.45,2.61)	0.85	-	-	
CA 19-9	≤ 35	rif	-	-	-	
	> 35	1.56 (0.64,3.80)	0.33	-	-	

HR calcolati per incrementi pari a: <sup>a</sup> 5 anni, <sup>b</sup> 10 mm, <sup>c</sup> 50; HR = Hazard Ratio; <sup>d</sup> Sottopopolazione Stadi II e III; rif = livello di riferimento;

Globalmente, sono state registrate 209 recidive in 127 pazienti, così ripartire: 59 recidive in 45 pazienti al I stadio, 56 recidive in 38 pazienti al II stadio e 94 recidive in 44 pazienti al III stadio (Fig 21).

**Fig 21.**



Complessivamente, 39 pazienti sono state sottoposte a chirurgia demolitiva in occasione della recidiva. Stratificando per ordine di recidiva si osserva quanto segue: 22 interventi alla prima recidiva (di cui 4 con recidiva invasiva G1), 7 alla seconda (di cui 1 invasiva G1), 6 alla terza (di cui 2 invasive G1), 2 alla quarta recidiva (nel complesso, a tale ricorrenza si sono osservati 3 casi di recidiva invasiva G1) e 2 alla quinta recidiva (entrambi i casi invasivi G1).

Tutte le restanti pazienti sono state trattate mediante una o più procedure conservative, come descritto in precedenza.

Nella presente coorte, alla prima recidiva di tumore borderline dell'ovaio (n = 127) è stata documentata una progressione istologica nel 5,5% delle pazienti (7/127), così distribuite per stadio FIGO: 5 in stadio I, 1 in stadio II e 1 in stadio III.

Nel sottogruppo di pazienti con almeno due recidive (n = 51) si è osservato un solo caso di trasformazione a tumore infiltrante in una paziente con malattia inizialmente classificata in stadio III (1,9%). Tra le pazienti con tre recidive (n = 21) si sono rilevati due casi di progressione infiltrante,

entrambi riferiti a pazienti in stadio III (9,5%). Nel gruppo con quattro recidive (n = 7), tre pazienti hanno presentato progressione a carcinoma infiltrante G1 (42,8%), di cui due in stadio III e una in stadio II. Infine, tra le pazienti giunte alla quinta recidiva (n = 3), si sono verificate due progressioni (66,6%), entrambe in stadio FIGO III.

Nel complesso del follow-up, sono stati registrati 15 episodi di recidiva con istologia di carcinoma ovarico infiltrante G1.

Nel nostro follow-up si registrano 5 decessi, corrispondenti a una sopravvivenza globale del 98.2%. I casi sono di seguito sintetizzati (Tab. 10):

Stadio iniziale IIIB. Dopo 5 recidive, molteplici procedure chirurgiche conservative (per la giovane età) e trattamenti chemioterapici, la paziente ha sviluppato un carcinoma sieroso di basso grado ed è deceduta 40 mesi dopo l'intervento demolitivo per progressione di malattia.

Stadio iniziale IIB e anamnesi oncologica positiva per carcinoma duttale infiltrante della mammella recidivato: alla prima recidiva ha sviluppato un carcinoma sieroso G1, stadio IIIC. Trattata con chemioterapia in presenza di scarsa aderenza terapeutica, è deceduta dopo 12 mesi.

Stadio iniziale IIIA con impianti invasivi. Sottoposta a più linee chemioterapiche e a interventi chirurgici, ha presentato 4 recidive con istologia di carcinoma sieroso di basso grado; è deceduta 36 mesi dopo la chirurgia demolitiva per progressione di malattia.

Tumore ovarico borderline bilaterale, stadio IIIB con impianti invasivi. Trattata con chemioterapia e chirurgia conservativa, ha successivamente sviluppato un carcinoma sieroso papillare bilaterale infiltrante le tube e il miometrio, con ulteriori localizzazioni invasive peritoneali e intestinali e metastasi linfonodali. Nonostante chirurgia demolitiva e multiple linee di chemio- e radioterapia, è deceduta a 54 mesi per malattia metastatica.

- 1) Stadio iniziale IIIA con impianti invasivi e diffuse localizzazioni peritoneali/omentali. Dopo 6 cicli di chemioterapia ha sviluppato un carcinoma sieroso di basso grado alla terza recidiva (26 mesi dalla diagnosi). Sottoposta a chirurgia demolitiva immediata, è deceduta per progressione dopo sei anni, malgrado ulteriori linee chemioterapiche adiuvanti.

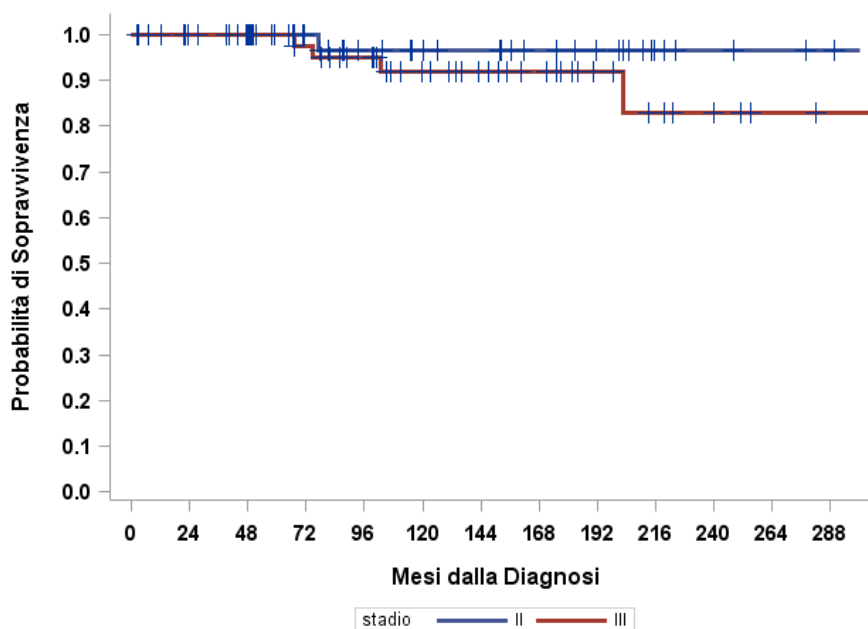
**Tab. 10** Caratteristiche delle pazienti decedute

Paziente	Età	Stadio FIGO	Chirurgia	DFS (mesi)	CA125 (U/mL) pre recidiva	N recidiva a LGSOC	Chirurgia dopo recidiva	Mesi al decesso
1	17	IIIB	CB	15	102.5	5	RS	40
2	40	IIB	CU+AC	61	387	1	RS	12
3	32	IIIA	AU	6	-	2	FSS→RS	40
4	26	IIIB	CB	7	79	1	FSS→RS	54
5	34	IIIA	CU	3	6	3	RS	79

- DFS = Disease Free Survival; LGSOC = Low grade serous ovarian cancer; CB = cistectomia bilaterale; CU = cistectomia unilaterale; AC = annessiectomia contro laterale; AU = annessiectomia unilaterale; RS = Radical Surgery; FSS = Fertility Sparing Surgery.

In termini di probabilità di sopravvivenza, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra stadio FIGO II e stadio FIGO III alla diagnosi iniziale (Fig. 22).

**Fig.22.** Curva di Kaplan-Meier per mesi al decesso (Mediana: non raggiunta, log-rank p = 0.26)



## 5.5 Outcome Riproduttivo

Per quanto concerne l'outcome riproduttivo (Tab 11), 70 (25.2%) su 278 pazienti hanno concepito dopo la prima diagnosi, per un totale di 133 gravidanze con 108 nati vivi e 25 aborti spontanei/interruzioni volontarie di gravidanza (IVG), lo quale equivale ad un tasso di nati vivi per concepimento dell'81,2% (IVG/aborti 18,8%). Tale proporzione rimane stabilmente intorno all'80% attraverso i tre stadi e lungo la traiettoria oncologica, inclusi i concepimenti avvenuti dopo recidive multiple.

**Tab 11.** Gravidanze in pazienti con BOT

	<b>Pazienti (n)</b>	<b>Gravidanze (n)</b>	<b>Nati vivi (n)</b>	<b>Aborti / IVG (n)</b>
<b>FIGO Stadio I (N=175)</b>				
Diagnosi	49	62	50	12
1° recidiva	11	15	12	3
2° recidiva	2	4	3	1
3° recidiva	2	4	3	1
<b>FIGO stadio II (N=47)</b>				
Diagnosi	10	10	8	2
1° recidiva	4	6	5	1
2° recidiva	3	3	3	-
3° recidiva	1	2	1	1
<b>FIGO stadio III (N=56)</b>				
Diagnosi	11	13	10	3
1° recidiva	4	4	4	-
2° recidiva	3	3	3	-
3° recidiva	3	5	4	1
4° recidiva	1	2	2	-

Merita particolare attenzione il riscontro di 29 gravidanze insorte in concomitanza con malattia clinicamente evidente—ossia al momento della diagnosi iniziale o in presenza di recidiva in sede. In dettaglio, 11 pazienti alla prima diagnosi, 7 durante la prima recidiva, 4 nel contesto della terza recidiva e 1 nel corso della quarta recidiva, quest'ultima con due concepimenti pur in presenza di malattia attiva.

Per quanto concerne la gestione chirurgica durante la gestazione, una sola paziente è stata sottoposta ad annessiectomia monolaterale laparoscopica alla 15<sup>a</sup> settimana, con successivo parto spontaneo a termine. Tutte le restanti sono state trattate chirurgicamente contestualmente al taglio cesareo oppure in epoca post-partum in caso di parto vaginale, secondo un approccio volto a minimizzare l'interferenza con l'andamento della gravidanza e a contenere i rischi materno-fetali.

## 6. DISCUSSIONE

I risultati del presente studio confermano che i tumori borderline dell'ovaio (BOT) hanno in generale un'ottima prognosi oncologica, sebbene esista un rischio non trascurabile di recidiva durante il follow-up. Nella nostra casistica, la sopravvivenza globale (Overall Survival) è risultata del 98,2%, con soli 5 decessi su 278 pazienti in oltre 20 anni di osservazione. Questo dato è in linea con la letteratura, che riporta tassi di sopravvivenza a 10 anni superiori al 90% per i BOT in stadio iniziale e intorno al 60–70% per quelli in stadio avanzato [4,12,39,50,51]. La mortalità specifica dei BOT è infatti molto bassa ed è generalmente confinata ai casi con progressione maligna (trasformazione in carcinoma sieroso di basso grado) o con impianti peritoneali invasivi, condizioni associate a un netto peggioramento prognostico [4,12,39,52]. In studi recenti, il tasso di recidiva globale dopo trattamento chirurgico conservativo è riportato attorno al 20–30%, a fronte di una sopravvivenza che rimane prossima al 100% [12,48,51,53–56]. Questo sottolinea come le recidive di BOT, pur frequenti in alcuni sottogruppi di pazienti, raramente compromettano la sopravvivenza a lungo termine, corroborando l'idea che un approccio conservativo non influisca negativamente sull'outcome finale in termini di vite salvate [12,48,51,53–56]. In altri termini, come evidenziato in numerose revisioni, la chirurgia conservativa (fertility-sparing) incrementa sì il rischio di recidiva rispetto alla chirurgia radicale, ma non comporta un calo significativo della sopravvivenza globale [12,48,51,53,54,56]. Tale concetto è fondamentale nel giustificare l'approccio meno demolitivo nelle pazienti giovani desiderose di fertilità.

Nel nostro studio, l'incidenza delle recidive è risultata strettamente dipendente dallo stadio FIGO iniziale. Complessivamente il 45,7% delle pazienti (127/278) ha sviluppato almeno una recidiva di malattia durante il follow-up, ma la distribuzione di questo rischio è risultata altamente sbilanciata: tra le pazienti diagnosticate in stadio I ben il 74,3% non ha mai presentato recidive, mentre nelle pazienti in stadio II e III solo il 19–21% è rimasto libero da recidiva, con circa l'80% di queste che hanno recidivato almeno una volta. Di conseguenza, la RFS a 5 anni diverge nettamente in base allo stadio: nelle pazienti in stadio I la probabilità di non recidivare permane elevata anche oltre i 5–10 anni, mentre negli stadi avanzati la maggior parte delle recidive insorge entro i primi 2–3 anni dalla diagnosi. Le curve di Kaplan-Meier hanno evidenziato una differenza significativa tra stadio I e stadi II/III, con le pazienti in stadio iniziale che non raggiungono la mediana di RFS (dato il basso numero di eventi osservati), a fronte di una mediana di tempo libero da recidiva di circa 2–2,5 anni nelle pazienti in stadio II–III (28,3 mesi in stadio II e 23,4 mesi in III). Questa disparità, statisticamente significativa (p

$< 0,001$ ), conferma il ruolo prognostico fondamentale dello stadio FIGO iniziale, coerente con quanto riportato nella letteratura internazionale: lo stadio di malattia è riconosciuto come il principale determinante di prognosi nei BOT, influenzando sia la probabilità di recidiva sia la sopravvivenza a lungo termine [4,7,12,39,50,57]. I nostri dati rispecchiano appieno questa evidenza: le pazienti con BOT confinato alle ovaie (stadio I) presentano un decorso indolente, raramente complicato da recidive, mentre la malattia extra-ovarica (stadi II–III, caratterizzati da impianti peritoneali) si associa a un carico significativamente maggiore di recidive nel follow-up.

Da sottolineare che nel nostro studio non sono emerse differenze significative tra lo stadio II e lo stadio III in termini di RFS: le curve di sopravvivenza libera da recidiva per questi due gruppi risultano sovrapponibili (log-rank  $p = 0,85$ ). Ciò suggerisce che, una volta che il BOT supera lo stadio iniziale ed è presente malattia extra-ovarica, il rischio di recidiva diviene elevato in modo simile sia per gli stadi FIGO II (diffusione pelvica) sia III (diffusione addominale), almeno nella nostra casistica. In letteratura il tipo di impianti peritoneali rappresenta una variabile prognostica ulteriore: gli impianti non invasivi comportano in genere un rischio più contenuto rispetto a quelli invasivi, i quali possono essere considerati alla stregua di focolai di carcinoma sieroso di basso grado dal punto di vista biologico. Studi precedenti indicano, ad esempio, che in presenza di impianti invasivi il tasso di recidiva a lungo termine può raggiungere il 40–50%, rispetto a valori intorno al 10–15% nei casi con soli impianti non invasivi [4,12,39,50,52]. Nel nostro campione, la quasi totalità dei BOT avanzati presentava impianti non invasivi (89% in stadio II, 84% in III) e solo una minoranza impianti invasivi (circa 8,5% in stadio II e 16% in III). Il numero relativamente esiguo di casi con impianti invasivi potrebbe spiegare perché, nell'analisi multivariata, lo stadio III (che comprende tali casi) non emergesse con significatività distinta dallo stadio II. In altri termini, l'effetto negativo degli impianti invasivi si riflette già nell'incremento di rischio associato allo stadio avanzato in generale; ulteriori differenze intra-gruppo II vs III diventano difficilmente rilevabili statisticamente quando i gruppi sono piccoli. L'evidenza complessiva comunque concorda nell'indicare che qualsiasi diffusione extra-ovarica (stadio II–III) nei BOT implica una prognosi più impegnativa rispetto alla malattia limitata all'ovaio, giustificando un follow-up più intensivo e un'attenta selezione delle candidate a chirurgia conservativa in stadio avanzato [4,12,39,50,52].

Un altro dato saliente emerso dallo studio è la tendenza alle recidive multiple nelle pazienti con malattia inizialmente più estesa. Sebbene la maggior parte delle pazienti recidivate abbia avuto un singolo episodio (27,3% del totale, soprattutto concentrato negli stadi II–III), una quota non trascurabile ha

presentato recidive reiterate: il 10,8% delle pazienti ha avuto due recidive, il 5,0% tre, e casi eccezionali hanno raggiunto fino a 4–5 recidive (in totale 7 pazienti, tutte originariamente in stadio III, hanno sperimentato  $\geq 4$  recidive). Questa distribuzione “a coda lunga” indica che, sebbene la maggioranza delle recidive si concentri entro il primo evento, le pazienti con BOT avanzato possono andare incontro a una storia naturale caratterizzata da molteplici recidive seriali, intervallate da trattamenti chirurgici conservativi. Tali osservazioni trovano riscontro in letteratura: studi su BOT in stadio avanzato riportano che oltre la metà delle pazienti può recidivare più di una volta durante follow-up prolungati [7,12,58–60]. È importante sottolineare che nella quasi totalità dei casi le recidive rimangono di natura borderline, cioè a basso potenziale maligno, e possono pertanto essere gestite con iterativi interventi conservativi [7,12,51,60]. Nel nostro studio, su 209 recidive totali osservate, solo 15 (7,2%) sono risultate avere caratteristiche istologiche di carcinoma invasivo (generalmente low-grade serous ovarian carcinoma, LGSOC, G1). Questa progressione istologica maligna è avvenuta per lo più in pazienti con ripetute recidive: ad esempio, la trasformazione in carcinoma infiltrante G1 è stata riscontrata nel 42,8% dei casi giunti alla quarta recidiva e nel 66,6% di quelli con quinta recidiva, mentre alla prima recidiva tale evenienza era  $< 6\%$  (7 casi su 127). Questi dati suggeriscono che il rischio cumulativo di progressione maligna aumenta con il numero di recidive subite – un fenomeno intuitivo, plausibilmente legato all’evoluzione biologica del clone tumorale nel tempo. La letteratura conferma che la quota di BOT che evolvono in carcinoma invasivo è bassa ma non trascurabile, generalmente stimata fra 0,5% e 7% a seconda delle serie e della durata del follow-up. In particolare, le varianti sierose micropapillari con impianti invasivi sono quelle più predisposte a tale trasformazione maligna nel lungo periodo [4,12,52,60].

Coerentemente con questo quadro, anche nel nostro studio i pochi decessi osservati sono attribuibili a progressione maligna: le 5 pazienti decedute presentavano tutte inizialmente malattia in stadio avanzato (II–III) con impianti invasivi o recidive trasformatesi in carcinoma sieroso di basso grado, dopo un decorso segnato da molteplici riprese di malattia. Queste pazienti hanno eventualmente dovuto abbandonare l’approccio conservativo per sottoporsi a chirurgia radicale e trattamenti sistemici; ciononostante, la malattia si è rivelata refrattaria conducendo al decesso a distanze variabili (da 1 a ~6 anni dalla conversione a carcinoma infiltrante). Non si sono verificati decessi in pazienti rimaste con malattia borderline pura, il che conferma che il BOT di per sé raramente minaccia la vita della paziente, se gestito adeguatamente. La nostra esperienza supporta dunque il concetto riportato in letteratura che la mortalità nei BOT è essenzialmente legata alla presenza di impianti invasivi o alla progressione in

carcinoma [4,12,60]. Questo dato va tenuto presente quando si discute l'approccio terapeutico: in presenza di elementi prognostici sfavorevoli (es. impianti invasivi estesi) la bilancia rischio/beneficio potrebbe pendere a sfavore della conservazione, dato l'elevato rischio di progressione maligna.

### **Fattori di Rischio di Recidiva: Stadio, Impianti Peritoneali e Altri Aspetti Prognostici**

L'analisi multivariata dei nostri dati ha permesso di individuare alcuni fattori indipendenti significativamente associati al rischio di recidiva, distinguendoli da altri parametri risultati invece non determinanti dopo aggiustamento per covariate. In particolare, nel modello di Cox multivariato i fattori prognostici emersi sono stati:

**Stadio FIGO alla diagnosi:** confermando le osservazioni descrittive, lo stadio avanzato è risultato un predittore indipendente di recidiva. Rispetto allo stadio I, le pazienti in stadio II hanno mostrato un rischio più che triplicato (HR ~3,25;  $p = 0,006$ ), mentre per lo stadio III l'hazard ratio (~2,18) pur elevato non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,08$ ). Come discusso, ciò probabilmente riflette il fatto che stadio II e III condividono molte caratteristiche (presenza di impianti) e il numero di casi in stadio III potrebbe non conferire potenza statistica sufficiente a distinguere ulteriormente il rischio rispetto al II. Ad ogni modo, considerati congiuntamente, gli stadi II–III comportano un rischio di recidiva decisamente superiore allo stadio iniziale (HR ~2,7 nel confronto “I vs II/III”,  $p = 0,02$ ), a sottolineare il ruolo cruciale dell'estensione di malattia iniziale [61]. Questo è pienamente concorde alla letteratura, dove lo stadio FIGO avanzato figura costantemente tra i principali fattori associati a recidiva dopo trattamento conservativo. Ad esempio, uno studio multicentrico francese (FRANCOGYN) ha identificato lo stadio II–III come determinante di recidiva in analisi multivariata, insieme ad altri fattori clinico-patologici [61]. Analogamente, linee guida e ampie casistiche evidenziano come la presenza di impianti peritoneali (ovvero la malattia extra-ovarica) peggiori nettamente la prognosi rispetto ai BOT limitati alle ovaie, confermandosi un cardine prognostico [62].

**Tipo di impianti peritoneali:** strettamente collegato allo stadio vi è il carattere invasivo o meno degli impianti. Nel nostro studio negli stadi avanzati la maggior parte degli impianti era di tipo non invasivo (impianti non-invasivi nel 89% dei casi in stadio II e 84% in stadio III), con percentuali minori di impianti invasivi (8,5% e 16% rispettivamente). Sebbene l'analisi formale univariata/multivariata limitata alla sottopopolazione avanzata non abbia evidenziato un impatto statisticamente significativo

del tipo di impianto sul rischio di recidiva (probabilmente per la ridotta numerosità del campione suddiviso in tale modo), i dati della letteratura sono univoci nell'attribuire un ruolo prognostico sfavorevole agli impianti invasivi(4,50,52). Essi rappresentano infatti una condizione al limite tra BOT e carcinoma di basso grado, tanto che alcuni autori li considerano come focolai già infiltranti a tutti gli effetti. In serie storiche, la presenza di impianti invasivi si associa non solo a maggior rischio di recidiva, ma anche a una riduzione della sopravvivenza: Tropè riporta tassi di sopravvivenza a 10 anni intorno al 60–70% in caso di impianti invasivi, contro >95% in assenza di essi [63]. Inoltre, impianti invasivi predispongono maggiormente a recidive già in forma infiltrante (LGSOC) rispetto agli impianti non invasivi. Nel nostro studio, coerentemente, i pochi decessi sono stati osservati tutti in pazienti con impianti invasivi. Pertanto, pur non emergendo direttamente dalla nostra analisi multivariata (a causa dei numeri limitati e del collineamento con lo stadio), la presenza di impianti peritoneali – e soprattutto la loro natura invasiva – va considerata un importante fattore di rischio di recidiva e progressione. Ciò è ribadito anche nelle più recenti revisioni: le linee guida francesi CNGOF, ad esempio, identificano gli impianti (insieme allo stadio avanzato e ad altri parametri) come elementi chiave per stratificare la prognosi nei BOT [61].

**Istotipo istopatologico:** la natura istologica del BOT ha mostrato nel nostro studio un'influenza marcata sull'andamento clinico, in particolare per quanto riguarda le varianti sierose micropapillari e i tumori mucinosi. In analisi univariata, l'istotipo sieroso micropapillare è risultato associato a un rischio di recidiva significativamente maggiore rispetto al sieroso classico (HR ~1,45; p = 0,04). Tale associazione non è rimasta significativa dopo aggiustamento (HR 1,09; p = 0,75), suggerendo che la variante micropapillare agisce in correlazione con altri fattori (ad esempio: spesso si presenta in stadio avanzato con impianti bilaterali, condizioni che di per sé determinano il rischio) [12]. Nondimeno, l'impatto prognostico negativo del pattern micropapillare è ben documentato in letteratura. Diversi studi hanno evidenziato che i BOT sierosi con componente micropapillare recidivano più frequentemente: ad esempio, uno studio su 196 pazienti con BOT sieroso ha riportato una sopravvivenza libera da progressione a 3 anni del 76% per i casi micropapillari vs 94% per quelli sierosi convenzionali [64]. Inoltre, i micropapillari presentano più spesso bilateralità ovarica e impianti peritoneali (fino al 40% dei casi) [12]. Queste osservazioni hanno portato alcuni autori a considerare i BOT sierosi micropapillari come entità a comportamento intermedio tra BOT e carcinoma ovarico di basso grado, giustificando eventualmente approcci terapeutici e di follow-up più aggressivi in presenza di tale caratteristica istologica [12,65]. Al contrario, l'istotipo mucinoso nel nostro studio si è

dimostrato protettivo: le pazienti con BOT mucinoso hanno recidivato molto meno frequentemente delle sierose (solo 9 eventi su 74 casi mucinosi, ~12%), e in analisi multivariata l'istotipo mucinoso risulta associata a una riduzione del rischio di recidiva di circa il 75% rispetto al sieroso (HR ~0,24; p = 0,008). Questo dato è estremamente interessante e concorde con varie evidenze: i BOT mucinosi tendono ad essere tumori di grandi dimensioni ma confinati a una sola ovaia (quasi sempre unilaterali) [12], e se completamente asportati raramente danno recidive. Studi clinici confermano che le pazienti con BOT mucinoso recidivano meno frequentemente rispetto a quelle con BOT sieroso [12,39,50,56]. Tuttavia, esiste un importante caveat: quando un BOT mucinoso recidiva al di fuori dell'ovaio controlaterale, c'è una più alta probabilità che si tratti di una recidiva in forma invasiva (carcinomatosa) rispetto alle recidive dei sierosi [12]. In altri termini, i (pochi) mucinosi che recidivano possono farlo in modo biologicamente più aggressivo. Questo è stato osservato anche nel nostro follow-up: due dei casi di progressione a carcinoma invasivo riguardavano recidive di istotipo mucinoso iniziale. Ciò spiega perché alcuni autori suggeriscono cautela massima nella gestione conservativa dei BOT mucinosi: data la loro tendenza a presentarsi unilaterali, spesso si raccomanda di preferire un'annessiectomia unilaterale piuttosto che una cistectomia ovarica, al fine di ridurre quasi a zero il rischio di recidiva e soprattutto di recidiva sotto forma di tumore invasivo [12]. Il nostro studio conferma dunque un duplice scenario istologico: da un lato i sierosi (specialmente micropapillari) vanno considerati a più alto rischio di recidiva borderline, dall'altro i mucinosi hanno una biologia più "quiescente" ma meritano attenzione per il potenziale (seppur raro) di trasformazione maligna alle recidive.

**Chirurgia e strategia terapeutica:** molti aspetti relativi all'atto chirurgico iniziale possono influenzare il rischio di recidiva. Nel nostro studio abbiamo valutato sia il tipo di intervento conservativo (cistectomia/enucleazione vs annessiectomia, monolaterale vs bilaterale), sia la via chirurgica (laparoscopia vs laparotomia), nonché l'adeguatezza della stadiazione (dato desumibile indirettamente dal fatto che 106 pazienti, operate altrove, siano state sottoposte a una ri-stadiazione presso il nostro centro).

**Tipo di intervento (cistectomia vs annessiectomia):** dai nostri dati grezzi emerge che le procedure più conservative (enucleazione cistica ovarica) comportano percentuali maggiori di recidiva rispetto alle procedure più radicali (annessiectomia unilaterale). In particolare, la cistectomia bilaterale ha mostrato il tasso di recidiva più elevato (mediana RFS ~32 mesi), mentre la salpingo-ovariectomia monolaterale presentava la RFS migliore (mediana ~205 mesi) ed è associata a minori recidive. Queste differenze

sono risultate significative nei confronti univariati (HR ~2,14 cistectomia bilaterale vs riferimento annessiectomia;  $p < 0,001$ ), ma si attenuano in analisi multivariata (HR ~1,44;  $p = 0,21$ ) suggerendo che parte dell'effetto sia mediato da confondenti (ad esempio, le cistectomie bilaterali spesso indicano malattia bilaterale più estesa, quindi stadio avanzato). Tuttavia, la letteratura supporta fortemente la correlazione tra chirurgia meno demolitiva e aumento del rischio di recidiva. Numerosi studi hanno documentato tassi di recidiva nettamente superiori dopo cistectomia ovarica rispetto alla salpingo-ovariectomia: ad esempio, Boran et al. (2005) riportarono il 15% di recidive dopo cistectomia vs appena il 2,4% dopo ovariectomia, sebbene senza significatività statistica [66]; successivamente Song et al. (2011) evidenziarono differenze più marcate (36,3% di recidive dopo cistectomia vs 15,1% dopo annessiectomia) [67]. Una recente esperienza indiana ha confermato questi dati: recidiva nel 33,3% dei casi trattati con sola cistectomia vs 6,2% dei casi con salpingo-ovariectomia ( $p = 0,03$ ) [68]. Tali evidenze concordano con la logica clinica: la cistectomia, specialmente se eseguita su lesioni borderline multifocali o bilaterali, comporta un rischio di lasciare in situ micro-foci residui di tessuto patologico, oltre a un maggiore rischio di rottura cistica e disseminazione cellulare intraoperatoria (in circa il 30–70% dei casi secondo varie serie) [12,69]. Questi elementi favoriscono la successiva comparsa di recidive nell'ovaio residuo o nel peritoneo. D'altro canto, la cistectomia consente di preservare una maggior quota di tessuto ovarico funzionante e viene spesso adottata nelle pazienti più giovani e desiderose di prole, specie in caso di lesioni bilaterali dove un'approccio radicale comporterebbe sterilità immediata. Anche nel nostro studio, non a caso, l'enucleazione cistica era la tecnica prevalente negli stadi iniziali (dove l'obiettivo fertilità è prioritario), mentre negli stadi avanzati si è ricorso più frequentemente ad annessiectomie (monolaterali o combinate). Vi è dunque un bias di indicazione: le pazienti sottoposte a cistectomia differiscono dalle altre per caratteristiche basali (età minore, malattia meno estesa) e questo complica l'analisi dell'impatto indipendente del tipo di intervento. Nonostante ciò, il consenso generale è che la cistectomia incrementi il rischio di recidiva rispetto alla salpingo-ovariectomia, pur senza impattare sullasopravvivenza [12,48,51,53,54,56]. Infatti, come si evince anche nella nostra casistica, le recidive post-cistectomia possono spesso essere trattate con ulteriori chirurgie conservative, ottenendo alla fine esiti sovrapponibili in termini di sopravvivenza e possibilità di gravidanza. In letteratura si sottolinea come le recidive siano frequentemente ancora di tipo borderline e quindi suscettibili di terapia chirurgica ripetuta senza esitare in progressione maligna [12]. Questo rassicura sull'adozione della cistectomia in selezionate circostanze, ma pone anche l'accento sull'importanza di informare la paziente: un corretto counselling preoperatorio deve evidenziare che una chirurgia ultra-conservativa comporta una più alta probabilità di recidiva [12]. Alla luce di ciò,

alcuni autori suggeriscono di considerare strategie “ibride” personalizzate: ad esempio, eseguire un’annessiectomia monolaterale nei BOT mucinosi (dove la recidiva potrebbe essere infiltrante), mentre nei BOT sierosi bilaterali in giovane età può essere accettabile una cistectomia bilaterale con stretto follow-up, consapevoli di un rischio di recidiva elevato ma di natura per lo più borderline e trattabile.

1. *Stadiazione chirurgica completa*: un altro elemento cruciale emerso sia dai nostri dati sia dalla letteratura è l’importanza di una accurata stadiazione chirurgica iniziale. Nel nostro studio, 106 pazienti operate in altri centri sono state sottoposte a chirurgia di restadiazione presso il nostro Istituto (con esecuzione di biopsie peritoneali, omentectomia, lavaggi citologici, etc.) a integrazione del trattamento iniziale. Questa pratica riflette la tendenza a completare la stadiazione nei casi in cui essa non sia stata eseguita adeguatamente al primo intervento. I dati di letteratura supportano fortemente tale approccio: Ozenne et al. riportano che solo il 25% delle pazienti che sono andate incontro a recidiva nel loro studio aveva ricevuto una stadiazione completa iniziale [61], implicando che molte recidive si verificano in realtà in pazienti la cui malattia era stata sottostadiata (cioè lesioni peritoneali non asportate né identificate) al primo intervento. Una revisione del 2022 evidenzia che una stadiazione chirurgica completa riduce significativamente il rischio di recidiva nei BOT [12]. Gli autori raccomandano una esplorazione meticolosa dell’addome, con lavaggio peritoneale, omentectomia infracolica, appendicectomia nei mucinosi, biopsie multiple e asportazione di tutti gli impianti visibili, anche in un contesto conservativo [47,70,71]. Nel caso in cui la paziente sia stata sottoposta inizialmente a un intervento conservativo incompleto (ad es. solo ovariectomia della lesione senza esplorazione addominale), viene suggerito di procedere a una ri-stadiazione chirurgica se sono presenti fattori di rischio (come istologia micropapillare, BOT mucinoso, segni radiologici sospetti, etc.) [72]. Questa raccomandazione si fonda sull’evidenza che identificare e rimuovere eventuali impianti occulti migliora il controllo locale di malattia e può prevenire recidive future. I nostri dati, pur non avendo un braccio di confronto diretto “con vs senza restadiazione”, confermano comunque un’eccellente sopravvivenza e controllo di malattia a lungo termine quando le pazienti vengono adeguatamente valutate e trattate in centri specialistici: la presenza di soli 5 decessi in 278 casi e l’assenza di progressioni fulminanti suggeriscono che l’approccio integrato (inclusa la restadiazione quando necessaria) abbia contribuito a individuare eventuali focolai residui e ridurre il rischio di recidive imprevedibili. Possiamo quindi inferire che

l'adesione ai protocolli di stadiazione ottimale (secondo linee guida internazionali) sia un componente fondamentale nel garantire il successo a lungo termine della gestione conservativa.

2. *Via chirurgica (laparoscopia vs laparotomia)*: nel nostro campione, la laparoscopia è stata l'approccio più utilizzato nello stadio I (70% dei casi iniziali), mentre la laparotomia ha prevalso negli stadi più avanzati (57% in stadio III), in parte per la necessità di maggior radicalità e di una più ampia esplorazione in presenza di malattia diffusa. Non abbiamo riscontrato differenze significative di RFS in base alla via di accesso, né tale variabile è risultata predittiva di recidiva. Questo è in linea con numerosi studi che hanno confrontato laparoscopia vs laparotomia nei BOT: in generale, la chirurgia mini-invasiva offre benefici perioperatori (minore degenza, recupero più rapido) senza peggiorare gli esiti oncologici, purché venga eseguita da team esperti [73,74]. Un potenziale inconveniente della laparoscopia nei BOT è il maggior rischio di rottura capsulare e spillage intraperitoneale di contenuto cistico, segnalato essere circa doppio rispetto alla laparotomia in alcune serie (es: 29,5% vs 13,1% in uno studio retrospettivo) [75]. Tuttavia, se la rimozione della massa avviene in condizioni controllate (uso di endobag, aspirazione del liquido prima dell'estrazione, incisioni adeguate), il rischio di disseminazione si riduce e non vi sono evidenze di un incremento di recidive con l'approccio laparoscopico puro [12,39,51,54]. Le linee guida ormai considerano la laparoscopia sicura nei BOT iniziali, raccomandando però di convertire in laparotomia in caso di masse molto voluminose (>10–12 cm) o aderenze estese, per evitare rotture forzate [75]. Nel nostro centro, l'alta percentuale di laparoscopie in stadio I testimonia la fattibilità dell'approccio mini-invasivo nei casi iniziali; viceversa, negli stadi avanzati spesso si è dovuto ricorrere a laparotomia per eseguire resezioni più ampie di impianti. Alla luce dei nostri dati e della letteratura, si può affermare che la laparoscopia, se ben condotta, non peggiora la prognosi nei BOT e può essere considerata lo standard nelle pazienti giovani con malattia confinata, mentre nei BOT avanzati la decisione sulla via chirurgica deve essere individualizzata valutando estensione e localizzazione della malattia.

**Altri fattori biologici e clinici**: tra le altre variabili esaminate, alcune meritano discussione nonostante non siano risultate significativamente associate a recidiva nella nostra analisi multivariata, sia per confrontarle con evidenze esterne, sia per il loro possibile valore clinico.

**Età della paziente e stato riproduttivo**: l'età media alla diagnosi nel nostro campione era di circa 30 anni, riflettendo che i BOT colpiscono tipicamente donne giovani (spesso più giovani rispetto ai

carcinomi ovarici invasivi) [1]. Non abbiamo riscontrato un impatto significativo dell'età sul rischio di recidiva (HR 0,92 per +5 anni,  $p = 0,15$ ), né dell'età al menarca o dell'età riproduttiva in genere. Curiosamente, l'Hazard Ratio  $<1$  osservato per l'età suggerisce semmai che le pazienti più giovani tendono ad avere più recidive (forse perché sottoposte a chirurgie più conservative), sebbene il dato non sia significativo. La letteratura sul ruolo prognostico dell'età è variegata: alcuni studi multicentrici hanno identificato un'associazione tra giovane età e maggior rischio di recidiva, ipotizzando che ciò sia indirettamente dovuto all'adozione più frequente di strategie conservative in queste pazienti [61]. Inoltre, la nulliparità è stata segnalata come fattore di rischio indipendente in analisi multivariate (ad es. Ozenne et al. trovano HR significativo per donne senza figli vs con figli) [61]. Nel nostro studio, in coerenza con la letteratura, il 77% delle pazienti risultava nullipara. In questo sottogruppo si è osservato un incremento modesto del rischio di recidiva rispetto alle multipare (46,7% vs 40,9%) e una maggiore frequenza di recidive multiple (20,0% vs 12,12%). È verosimile che tali differenze riflettano un confondimento da indicazione terapeutica: nelle pazienti giovani e nullipare è stato più frequentemente adottato un approccio chirurgico conservativo, talora anche in presenza di malattia relativamente avanzata, con conseguente aumento del tasso di recidiva. Questo non implica un effetto biologico dell'età, quanto piuttosto decisioni terapeutiche differenti. Non a caso, la letteratura sottolinea che la recidiva più frequente osservata nelle pazienti giovani con chirurgia FS non impatta la sopravvivenza, giacché una gestione appropriata delle recidive consente comunque di controllare la malattia nel lungo periodo [76–78].

*Livello sierico di CA-125:* il marcatore CA-125, sebbene ampiamente utilizzato nei carcinomi ovarici invasivi, ha un ruolo meno definito nei tumori borderline. Al momento della diagnosi, circa la metà delle nostre pazienti presentava un CA-125 normale ( $\leq 35$  U/mL), mentre valori elevati erano più frequenti negli stadi avanzati (mediana CA-125: 124 U/mL in stadio III vs 28 U/mL in stadio I). In un'analisi univariata, un CA-125  $>35$  U/mL si associava a maggior rischio di recidiva (HR  $\sim 2,77$ ;  $p < 0,001$ ); tuttavia, in analisi multivariata l'effetto scompariva (HR 1,16;  $p = 0,60$ ), indicando che il CA-125 riflette principalmente la massa tumorale e lo stadio (con cui è correlato) più che avere un valore prognostico indipendente. Questo è coerente con l'interpretazione clinica: livelli molto elevati di CA-125 in un BOT dovrebbero far sospettare la presenza di malattia estesa o impianti (o addirittura una micro-invasione non diagnosticata), spiegando sia l'associazione con la recidiva (indirettamente, via stadio) sia la perdita di significato dopo aggiustamento. La letteratura non è del tutto concorde

sull'argomento: alcuni lavori suggeriscono che un CA-125 preoperatorio elevato possa essere un fattore predittivo di recidiva(64), specie in ambito di BOT sierosi, mentre altre analisi multivariate non confermano un ruolo autonomo. Ad esempio, Karlsen et al. (2016) riportano che CA-125 > 100 U/mL aumenta la probabilità di BOT avanzato e di recidiva, ma soprattutto come marker di carico tumorale. Nella pratica clinica, il CA-125 può essere utile nel follow-up di BOT sierosi, essendo spesso normale nei BOT confinati ma potendosi elevare in caso di recidiva con impianti; tuttavia, il suo valore predittivo rimane inferiore rispetto al carcinoma ovarico invasivo [79]. Nel nostro studio, un elemento interessante è che tutte le pazienti decedute per progressione a LGSOC presentavano CA-125 marcatamente elevati al momento della recidiva invasiva (spesso >100 U/mL), suggerendo che questo marcatore torna ad assumere rilevanza quando vi è trasformazione carcinomatosa. In sintesi, un CA-125 elevato alla diagnosi di BOT è indice di possibile malattia più estesa e deve mettere in allerta il clinico, pur non costituendo di per sé un fattore prognostico indipendente una volta considerato lo stadio.

1. *Cellule Tumorali Maligne nel liquido peritoneale (CTM)*: nel nostro centro la ricerca citologica di cellule neoplastiche nel lavaggio peritoneale è parte integrante della stadiazione chirurgica dei BOT. I risultati mostrano che la presenza di CTM è strettamente correlata allo stadio: si riscontra solo nell'11,5% dei BOT stadio I, mentre è positiva in ~70% dei casi stadio II e oltre l'80% degli stadi III. In un'analisi univariata, la positività citologica risultava associata a un rischio triplicato di recidiva (HR ~3,6;  $p < 0,001$ ), ma tale associazione perde significatività in multivariata (HR ~1,47;  $p = 0,36$ ), venendo assorbita dall'effetto dello stadio. Questo era atteso, poiché la citologia positiva è di fatto una componente dello staging: nei carcinomi ovarici, una citologia peritoneale maligna comporta la classificazione in stadio IC secondo la vecchia FIGO (nelle nuove classificazioni 2014 non influisce sullo stadio, ma mantiene significato prognostico). Nei BOT, la presenza di cellule tumorali nel liquido ascitico o di lavaggio indica che il tumore ha disseminato cellule oltre l'ovaio, spesso correlando con la presenza di impianti superficiali non invasivi. La letteratura specifica sul significato prognostico delle CTM nei BOT è scarsa, ma per analogia con i carcinomi è plausibile che le pazienti con citologia positiva vadano seguite con attenzione. I nostri dati suggeriscono comunque che, a parità di stadio e di impianti, la citologia positiva non aggiunge ulteriore rischio. È interessante notare che in un paio di pazienti con BOT stadio I ma citologia positiva abbiamo osservato recidive peritoneali

non invasive: ciò potrebbe indicare che la citologia positiva identifica un sottogruppo di stadio I “borderline” con micro-diffusione latente. In conclusione, pur non essendo fattore indipendente, la positività citologica va interpretata come segnale di possibile malattia submicroscopica diffusa e quindi giustifica un follow-up diligente.

2. *Microinvasione stromale*: circa il 19% dei nostri casi presentava microfocolai di invasione stromale ( $\leq 5$  mm) all’esame patologico, distribuiti con maggior frequenza negli stadi II–III. L’impatto prognostico della microinvasione nei BOT è stato dibattuto: alcuni studi non hanno rilevato differenze sostanziali di esito tra BOT con microinvasione e senza, altri suggeriscono un lieve incremento del rischio di recidiva invasiva. Nel nostro studio, la microinvasione non ha influenzato significativamente la RFS (HR  $\sim 1,38$ ;  $p = 0,14$ ). Ciò è in linea con la maggior parte delle evidenze, secondo cui la presenza di microinvasione non comporta un cambiamento importante nel management né nella prognosi dei BOT, purché resti confinata [80,81]. In pratica, un BOT microinvasivo viene gestito come un BOT classico, e i nostri dati confermano che l’andamento clinico non differisce in modo evidente: nella nostra serie, alcune pazienti con microinvasione hanno recidivato ma senza progressioni maligne attribuibili a quella caratteristica. Possiamo quindi ritenere che, se isolata, la microinvasione non sia un fattore di rischio primario, specialmente quando considerata insieme a stadio e impianti (molto più rilevanti).

In sintesi, i principali determinanti indipendenti del rischio di recidiva emersi sono stati lo stadio FIGO avanzato e l’istotipo tumorale, in particolare l’assenza di componente mucinosa (ovvero la presenza di istotipo sieroso, spesso micropapillare). Altri fattori come la chirurgia più conservativa (cistectomia), la positività citologica, il CA-125 elevato, la giovane età e la nulliparità si associano a maggiori recidive in analisi univariate o sono riportati in letteratura [61,66,67,69,82,83], ma nel nostro modello multivariato essi sembrano operare principalmente attraverso i primi (es: cistectomia e nulliparità correlate a età giovane e stadio iniziale; citologia e CA-125 elevati correlati a stadio avanzato, ecc.). Questo conferma che lo stadio biologico e patologico della malattia rimane il fulcro prognostico, su cui secondariamente incidono le scelte terapeutiche (estensione della chirurgia).

Da un punto di vista pratico, i nostri risultati e quelli della letteratura negli ultimi 25 anni convergono nell'identificare alcuni criteri di rischio con cui stratificare e seguire le pazienti con BOT trattate in modo conservativo [12,61]:

- Stadio FIGO II–III alla diagnosi: associato al maggior rischio di recidiva (fino a 3–5 volte rispetto a stadio I)(61).
- Presenza di impianti peritoneali, soprattutto se invasivi: indice di malattia disseminata con maggiore tendenza a recidivare e a progredire [84,85].
- Istotipo sieroso con variante micropapillare: comporta una recidiva più frequente rispetto ai sierosi classici e ai mucinosi [12].
- Istotipo mucinoso: protettivo per recidiva borderline, ma richiede attenzione per possibile recidiva come carcinoma invasivo (evento raro ma descritto) [86].
- Chirurgia conservativa estrema (cistectomia soprattutto se bilaterale): aumenta il rischio di recidiva locale rispetto all'annessiectomia [66,67,69,82,83].
- Stadiazione incompleta: fattore associato a recidive precoci dovute a malattia residua non asportata; uno staging completo diminuisce le recidive [47,61,70,87].
- Età giovane e desiderio di fertilità (nulliparità): correlate a un maggior tasso di recidive (per scelta di trattamenti conservativi), senza impatto su OS [61,76–78].
- Marker tumorali: CA-125 preoperatorio può riflettere malattia più estesa (valori > 35 U/mL spesso associati a BOT avanzati) [88–91] , ma non è di per sé predittivo indipendente di recidiva; CA 19-9 non ha mostrato significatività prognostica né nei nostri dati né in letteratura.

Questi fattori combinati possono aiutare a stratificare le pazienti in classi di rischio e a personalizzare il follow-up e le decisioni terapeutiche postoperatorie. Ad esempio, una paziente giovane in stadio I, BOT mucinoso asportato completamente con annessiectomia, senza impianti né citologia positiva, rappresenta un profilo a rischio molto basso di recidiva – in letteratura la probabilità di recidiva in tali casi è nell'ordine del 5–10% [92]. Viceversa, una paziente in stadio II sieroso micropapillare, operata con cistectomia per preservare fertilità, costituisce una situazione ad alto rischio in cui è lecito attendersi recidive multiple (come purtroppo confermato in diversi casi del nostro studio) e in cui si dovrà programmare un follow-up più serrato e un'eventuale radicalizzazione una volta ottenuta la parità desiderata.

## **Gestione delle Recidive: Trattamenti Conservativi Ripetuti e Impatto sulla Sopravvivenza**

Una delle sfide peculiari nella gestione dei BOT è il trattamento delle recidive, bilanciando la necessità di controllo della malattia con il desiderio di preservare la fertilità finché possibile. Nel nostro studio, l'approccio alle recidive è stato il più conservativo possibile: tutte le recidive fino alla quinta sono state trattate con chirurgia FS (ri-cistectomie o ovariectomie controlaterali secondo i casi), ad eccezione di 39 pazienti che hanno dovuto essere sottoposte a chirurgia demolitiva "di salvataggio" in corrispondenza di una recidiva. In particolare, 22 pazienti hanno subito conversione a chirurgia radicale alla prima recidiva (di cui 4 perché la recidiva presentava già caratteri di carcinoma invasivo G1), 7 alla seconda, 6 alla terza, 2 alla quarta e 2 alla quinta recidiva. Questo indica che la maggior parte delle pazienti ha potuto procrastinare la perdita della fertilità nonostante le recidive, ricorrendo a più interventi conservativi seriali; solo all'atto di recidive avanzate, spesso con documentata progressione maligna, si è resa necessaria la radicalizzazione (isterectomia con annessiectomia controlaterale e/o debulking). Questo approccio stepwise è corroborato dalla letteratura: vari autori riportano esperienze in cui le recidive di BOT vengono gestite con successo con ulteriori resezioni conservative, con buoni risultati oncologici e spesso permettendo gravidanze intercorrenti [43,47,76]. Ad esempio, un lavoro del gruppo francese mostrò che anche dopo due o più recidive borderline era possibile intervenire di nuovo in modo conservativo senza compromettere la sopravvivenza a lungo termine [7]. Naturalmente, va riconosciuto che ogni recidiva comporta un fardello psicologico e clinico per la paziente e aumentare il numero di interventi espone a rischi cumulativi (aderenze, compromissione riserva ovarica, etc.). Tuttavia, i nostri dati testimoniano che l'iterativo approccio chirurgico conservativo è fattibile ed efficace nella maggior parte dei casi di recidiva BOT, dal momento che oltre il 98% delle pazienti sono vive a fine follow-up e molte di esse hanno nel frattempo avuto figli. Un aspetto cruciale evidenziato è la conversione istologica di alcune recidive da borderline a carcinoma infiltrante di basso grado (LGSOC). Come già menzionato, abbiamo osservato 15 eventi di questo tipo su 209 recidive totali (5,5% delle prime recidive, percentuale crescente con recidive successive). Questa evenienza è di grande rilievo clinico perché, quando si verifica, modifica radicalmente la gestione: la diagnosi di carcinoma invasivo impone di abbandonare l'approccio conservativo e procedere a trattamento oncologico standard (chirurgia radicale + eventuale terapia medica). Fortunatamente, la percentuale complessiva di progressione maligna osservata nel nostro studio (circa 5% delle pazienti in follow-up) rientra nell'intervallo riportato in letteratura per i BOT (<5–7%)(61). Ciò indica che la stragrande maggioranza delle pazienti non andrà mai incontro a trasformazione maligna, e dunque può beneficiare

della strategia conservativa senza compromettere la propria sopravvivenza. Le poche pazienti che invece progrediscono in LGSOC tendono, come mostrano i nostri dati, a essere quelle con malattia più avanzata all'esordio e con multiple recidive borderline pregresse. Questo suggerisce una possibile traiettoria evolutiva: i BOT sierosi micropapillari avanzati possono nel tempo acquisire caratteristiche di invasività, forse attraverso l'accumulo di alterazioni molecolari (è noto ad esempio che BOT sierosi e LGSOC condividono mutazioni di BRAF, KRAS e altre, in un continuum neoplastico). Dal punto di vista pratico, ciò sottolinea l'importanza di non ritardare oltre il necessario la chirurgia radicale quando vi siano segnali di trasformazione maligna (es. imaging sospetto, incremento marcatori, progressione clinica): nel nostro studio tutte le pazienti con recidiva invasiva sono state prontamente sottoposte a chirurgia radicale, ma nonostante ciò alcune sono decedute a causa di malattia chemioresistente (il carcinoma sieroso di basso grado è notoriamente poco sensibile alla chemio tradizionale). Dunque, il messaggio è che le recidive borderline possono essere gestite con relativa tranquillità in modo conservativo, ma qualora emergano elementi di carcinoma è necessario intervenire in modo aggressivo e tempestivo. Un attento monitoraggio clinico-radiologico durante il follow-up è indispensabile per cogliere precocemente eventuali segnali di trasformazione.

Un altro dato di outcome importante è la sopravvivenza globale (OS) virtualmente sovrapponibile tra i diversi stadi FIGO alla diagnosi nella nostra serie. Nonostante le marcate differenze in termini di RFS, le pazienti in stadio I hanno la medesima sopravvivenza a lungo termine delle pazienti in stadio II–III ( $\approx 98\%$  a 15 anni; nel confronto stadio II vs III nel nostro campione,  $p = 0,26$ ). Questo riflette due aspetti: da un lato, la capacità dei trattamenti (anche reiterati) di salvare pressoché tutte le pazienti nonostante le recidive; dall'altro, conferma che le recidive multiple nei BOT non pregiudicano la sopravvivenza finché rimangono di tipo borderline. In letteratura è ben documentato che il tasso di sopravvivenza nei BOT trattati con chirurgia conservativa rimane elevatissimo, anche a fronte di differenze nei tassi di recidiva tra approcci conservativi vs radicali [76–78]. Ad esempio, un'ampia meta-analisi ha evidenziato OS a 10 anni  $>95\%$  indipendentemente dal tipo di chirurgia, pur con differenze di RFS (più recidive dopo FSS)(6). Le linee guida internazionali ormai affermano chiaramente che la fertilità può essere preservata nelle donne giovani con BOT senza peggiorare la loro aspettativa di vita, laddove le condizioni anatomiche lo consentano [12]. Il nostro studio aggiunge evidenza in tal senso, mostrando come persino alcuni casi avanzati (stadio III) abbiano potuto beneficiare di approccio conservativo senza impatto su OS, benché con follow-up molto prolungati e gestione attiva delle recidive.

## **Implicazioni sulla Fertilità: Esiti Riproduttivi dopo Trattamento Conservativo**

Data la giovane età mediana delle pazienti, un obiettivo primario della chirurgia conservativa nei BOT è preservare la fertilità e consentire gravidanze future. I risultati della nostra casistica sono incoraggianti sotto questo profilo. Su 278 pazienti, 70 donne (25,2%) hanno ottenuto almeno una gravidanza dopo la diagnosi. Complessivamente si sono verificate 133 gravidanze, di cui 108 hanno portato alla nascita di bambini vivi e sani. Il tasso di successo riproduttivo, calcolato come nati vivi per concepimento, è stato quindi circa dell'81%. Questo valore è sovrapponibile a quello atteso nella popolazione generale di pari età (dove circa il 20% delle gravidanze riconosciute esita in aborto spontaneo). Nel nostro campione, il rapporto tra esiti fausti e perdite gestazionali (spontanee o interruzioni volontarie) si è mantenuto costante (~80% vs 20%) attraverso i vari stadi di malattia e anche nelle gravidanze successive a recidive, suggerendo che la capacità riproduttiva non sia stata significativamente compromessa né dalla patologia né dai trattamenti chirurgici ripetuti. Questi risultati si allineano con quanto riportato in letteratura negli ultimi decenni. Studi internazionali indicano che tra il 30% e il 50% circa delle pazienti giovani trattate con chirurgia conservativa per BOT riescono ad avere figli dopo la terapia [93]. Ad esempio, una recente coorte multicentrica ha documentato un tasso di fertilità post-trattamento del 67% (due terzi delle pazienti hanno concepito almeno una volta) [61]. Altre serie, come quella indiana citata prima, riportano tassi più modesti di gravidanze spontanee (~42%) [68], probabilmente a causa di differenze nella durata del follow-up o nell'uso di tecniche di riproduzione assistita. In Svezia, un registro nazionale ha mostrato che circa il 23% delle donne in età fertile con BOT sottoposte a FSS riusciva ad avere un parto registrato successivamente [49]. Nel complesso, i dati indicano che la maggioranza delle pazienti che desiderano una gravidanza dopo trattamento conservativo potranno realizzarla, sebbene possano essere necessari tempi più lunghi o l'ausilio di tecnologie (IVF) in alcuni casi. Il nostro tasso del 25% di pazienti con gravidanza appare in linea con queste percentuali, ma va interpretato considerando che non tutte le 278 donne verosimilmente hanno cercato una gravidanza (alcune erano molto giovani alla diagnosi, altre potrebbero non averla desiderata o averla rinviata). Se rapportassimo le 70 pazienti fertili ai presumibili circa 100–120 casi che effettivamente hanno tentato la procreazione (escludendo chi non era interessata o era troppo avanti con l'età), la percentuale di successo sarebbe anch'essa attorno al 50–60%.

Un aspetto peculiare da sottolineare è che in 29 casi le gravidanze sono insorte in concomitanza con una malattia borderline “attiva” – ossia diagnosi iniziale non ancora trattata o recidiva in atto. Ciò include 11 gravidanze scoperte al momento stesso del BOT iniziale e altre occorse durante il follow-

up con malattia recidiva presente. Questo dato evidenzia due punti: primo, che un tumore borderline dell'ovaio non preclude la possibilità di concepimento spontaneo, anche se è presente una massa ovarica (diverse pazienti erano asintomatiche e hanno scoperto contemporaneamente gravidanza e BOT); secondo, pone sfide gestionali importanti. Nel nostro centro l'approccio ai BOT diagnosticati in gravidanza è stato personalizzato: solo 1 paziente ha richiesto un intervento chirurgico durante la gestazione (annessiectomia laparoscopica alla 15<sup>a</sup> settimana, con prosecuzione regolare della gravidanza fino a parto a termine), mentre in tutti gli altri casi si è deciso o di intervenire contestualmente al parto cesareo o di attendere il postpartum in caso di parto vaginale, al fine di minimizzare i rischi materno-fetali. Questa strategia è supportata dalla letteratura: i BOT in gravidanza hanno generalmente andamento favorevole e se la situazione lo consente è preferibile rimandare la chirurgia alla fine della gravidanza, a meno che non vi siano sospetti di malignità invasiva [12]. Fortunatamente, i BOT spesso non interferiscono con il prosieguo della gestazione e non sembrano aumentare il rischio di complicanze ostetriche, come confermato anche dai nostri esiti neonatali positivi.

In termini di outcome ostetrico, il nostro tasso di nati vivi per gravidanza (81,2%) è assolutamente incoraggiante e in linea con quello atteso; inoltre, diverse pazienti hanno avuto più di un figlio dopo la terapia (alcune fino a 3–4 figli). Questo indica che la riserva ovarica residua dopo interventi conservativi è spesso sufficiente a garantire fertilità plurima. Ovviamente, molto dipende dall'estensione della chirurgia: nelle pazienti sottoposte a enucleazioni cistiche (risparmiando gran parte dell'ovaio) la funzionalità ovarica è meglio preservata, mentre dopo annessiectomia monolaterale la fertilità dipende dall'ovaio controlaterale. Nella nostra serie, non risultano differenze sostanziali nel tasso di concepimento tra i vari tipi di intervento iniziale, anche se i numeri ridotti e la selezione dei casi (le pazienti più giovani tendevano ad avere chirurgia più conservativa) rendono difficile trarre conclusioni definitive. La letteratura comunque non evidenzia un chiaro impatto del tipo di chirurgia conservativa (cistectomia vs ovariectomia monolaterale) sulla fertilità futura: entrambi gli approcci possono portare a gravidanze, purché vi sia almeno parte di tessuto ovarico residuo in grado di ovulare [66–69,82,83]. In alcuni studi il tasso di fertilità post-cistectomia appare persino superiore, ma ciò è confuso dal fatto che tale tecnica è usata nelle più giovani e in presenza di ovaio controlaterale sano. In generale, si può affermare che la capacità riproduttiva dopo BOT borderline trattato conservativamente è buona, e può essere ulteriormente ottimizzata ricorrendo, dove indicato, a tecniche di riproduzione assistita (inseminazione, FIVET, ecc.) qualora il concepimento naturale tardasse. Studi

recenti hanno mostrato che, nelle pazienti con BOT che necessitano di IVF, i tassi di successo non sono inferiori rispetto a donne senza pregresso BOT, a parità di età e riserva ovarica [94,95]. Ciò significa che l'aver avuto un BOT e relativo intervento non compromette le chances di gravidanza nemmeno ricorrendo a queste tecnologie.

In conclusione, la nostra esperienza – alla luce dei confronti con la letteratura degli ultimi 25 anni – supporta fortemente la validità della chirurgia conservativa nei tumori borderline dell'ovaio in età fertile, purché effettuata in centri specializzati e con un attento follow-up. I fattori di rischio di recidiva identificati (stadio avanzato, impianti, istotipo sieroso micropapillare, enucleazione della cisti) devono essere tenuti presenti per stratificare le pazienti: ad esempio, una paziente in stadio II–III sieroso micropapillare, dopo aver completato le sue gravidanze, potrà beneficiare di una chirurgia radicale differita (ad es. isterectomia e annessiectomia controlaterale profilattica) per evitare ulteriori recidive tardive. Viceversa, pazienti in stadio I mucinoso o sieroso senza impianti possono essere seguite in modo più conservativo confidando nell'esiguo rischio di recidiva. In ogni caso, le recidive che occorrono sono gestibili e solo raramente mettono in pericolo la vita della paziente, consentendo così di perseguire l'obiettivo della preservazione della fertilità senza sacrificare la sicurezza oncologica. Questi risultati sono in accordo con l'evidenza accumulata in letteratura: ad oggi, si ritiene che il trattamento conservativo rappresenti lo standard per i BOT nelle giovani donne desiderose di prole [76], con l'ovvia eccezione delle situazioni patologiche più aggressive (es. impianti francamente invasivi non resecabili) in cui è indicata una gestione radicale immediata [7,11,96]. La chiave del successo risiede in un approccio multidisciplinare personalizzato, che consideri attentamente i fattori prognostici sopracitati e coinvolga la paziente in una discussione informata. Il nostro studio aggiunge ulteriore evidenza a supporto di questa filosofia: lo stadio iniziale e le caratteristiche biologiche del BOT determinano l'andamento clinico, ma un'attenta strategia terapeutica e di follow-up può mitigare i rischi e salvaguardare al contempo la capacità riproduttiva delle pazienti, in linea con i migliori risultati riportati nella letteratura internazionale [61,84].

## 7. CONCLUSIONI

In una coorte consecutiva di 278 donne trattate con chirurgia conservativa per tumore borderline dell'ovaio (BOT) in un arco temporale ventisettennale, abbiamo osservato un'ottima sopravvivenza globale (OS 98,2%) a fronte di un carico non trascurabile di recidive, fortemente condizionato dallo stadio FIGO alla diagnosi. La RFS è risultata significativamente migliore nello stadio I (mediana non raggiunta) rispetto agli stadi II–III (mediane ~28 e ~23 mesi), senza differenze tra II e III: ciò suggerisce che, superato lo stadio iniziale, la semplice presenza di malattia extra-ovarica omogeneizzi il rischio di ripresa.

L'istotipo ha esercitato un impatto clinico rilevante: la variante mucinosa si è confermata fattore protettivo indipendente per recidiva, mentre il sieroso (specie micropapillare) ha mostrato un comportamento più recidivante. La natura degli impianti resta cruciale sul piano prognostico: pur con numeri limitati di impianti invasivi, i nostri esiti oncologici più sfavorevoli si sono concentrati nelle pazienti con malattia avanzata e/o progressione a carcinoma sieroso di basso grado (LGSOC).

Gli aspetti chirurgici modulano il rischio di ripresa senza alterare la sopravvivenza: le procedure più conservative (cistectomie, in particolare bilaterali) si associano a RFS più breve nei confronti univariati, un effetto in parte spiegato da selezione di casi più estesi o bilaterali; la via laparoscopica è risultata sicura in termini oncologici se condotta con tecnica adeguata. L'adeguatezza dello staging emerge come elemento cardine di controllo di malattia: la restadiazione nelle pazienti operate altrove ha verosimilmente contribuito alla bassa mortalità osservata.

Sul piano della biologia clinica, marcatori e variabili ancillari hanno avuto valore limitato come predittori indipendenti: CA-125 elevato, citologia peritoneale positiva e CTM correlano con malattia più estesa e recidiva in analisi univariata, ma perdono significatività dopo aggiustamento; analogamente, età e parità/nulliparità sembrano riflettere soprattutto scelte terapeutiche conservative piuttosto che un effetto biologico autonomo.

Le recidive multiple rappresentano una traiettoria non rara nelle pazienti con malattia inizialmente avanzata; tuttavia, la grande maggioranza delle riprese rimane borderline e gestibile con approcci conservativi iterativi, salvaguardando l'OS. La progressione maligna a LGSOC è infrequente (~5%), ma aumenta con il numero cumulativo di recidive: ciò richiede un follow-up vigile e la pronta radicalizzazione alla comparsa di segnali clinico-radiologici o sierologici di trasformazione.

Gli esiti riproduttivi sono stati incoraggianti: il 25,2% delle pazienti ha concepito dopo la diagnosi, per 133 gravidanze complessive con 81,2% di nati vivi per concepimento, includendo casi insorti in presenza di malattia attiva e un ricorso molto limitato alla chirurgia in gravidanza. Nel complesso, la preservazione della fertilità appare compatibile con un adeguato controllo oncologico nella maggioranza dei casi selezionati.

In termini pratici, i nostri dati supportano che:

lo stadio FIGO e l'istotipo (protezione del mucinoso; maggior rischio nel sieroso/micropapillare) sono i driver prognostici principali per la recidiva;

la chirurgia conservativa è giustificata nelle donne giovani, informando chiaramente sul maggior rischio di recidiva (spesso borderline e trattabile) e integrandola con staging accurato;

nelle pazienti a rischio elevato (II–III, impianti—specie se invasivi—, istotipo sieroso micropapillare, cistectomie bilaterali) è indicato un follow-up intensificato e la programmazione di radicalizzazione differita al completamento del desiderio riproduttivo;

la via laparoscopica è appropriata nei casi iniziali in mani esperte; la restadiazione va considerata quando la procedura iniziale sia stata incompleta.

Punti di forza dello studio sono la dimensione campionaria, la lunga osservazione e l'uniformità gestionale in centro specialistico; i limiti includono la natura osservazionale, il possibile confondimento da indicazione (selezione chirurgica legata a età/stadio/bilateralità) e la numerosità relativamente modesta di sottogruppi (impianti invasivi, istotipi meno comuni), che può attenuare la potenza delle analisi stratificate.

In conclusione, la gestione fertility-sparing dei BOT in età riproduttiva è oncologicamente sicura nella maggior parte dei casi e garantisce buone prospettive riproduttive. Il profilo di rischio deve essere definito su stadio, impianti e istotipo, affiancando alla chirurgia conservativa uno staging meticoloso e un follow-up personalizzato. La rara, ma clinicamente rilevante, progressione a LGSOC impone sorveglianza proattiva e tempestiva conversione a trattamento radicale quando indicato. Studi prospettici e integrazione di marcatori molecolari (es. KRAS/BRAF) potranno affinare ulteriormente la stratificazione del rischio e guidare decisioni terapeutiche sempre più personalizzate

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *Oncologist*. 2012 Dec 1;17(12):1515–33.
2. Lalwani N, Shanbhogue AKP, Vikram R, Nagar A, Jagirdar J, Prasad SR. Current update on borderline ovarian neoplasms [Internet]. *American Journal of Roentgenology American Roentgen Ray Society*; Feb 23, 2010 p. 330–6. Available from: [/doi/pdf/10.2214/AJR.09.3936?download=true](https://doi/pdf/10.2214/AJR.09.3936?download=true)
3. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: Single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2010 Nov;119(2):274–7.
4. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: Pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. Vol. 13, *The Lancet Oncology*. 2012.
5. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel JD, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. Vol. 10, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2010. p. 1115–24.
6. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Sep 1];26(3):325–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321906/>
7. Uzan C, Kane A, Rey A, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2009 Jul 16;21(1):55–60.
8. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Vol. 470, *Virchows Archiv*. Springer Verlag; 2017. p. 125–42.
9. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Oct;81:1145–53.
10. Kurman R, Ellerson L, Ronnett B. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. [https://books.google.it/books/about/Blaustein\\_s\\_Pathology\\_of\\_the\\_Female\\_Geni.html?id=7cI](https://books.google.it/books/about/Blaustein_s_Pathology_of_the_Female_Geni.html?id=7cI)

hzVH1vKAC&redir\_esc=y. 2011.

11. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): Outcome-based study of 276 patients with long-term ( $\geq 5$ -year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jun;29:707–23.
12. Della Corte L, Mercurio A, Serafino P, Viciglione F, Palumbo M, De Angelis MC, et al. The challenging management of borderline ovarian tumors (BOTs) in women of childbearing age. *Front Surg*. 2022 Aug 23;9:973034.
13. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: A population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017 May;41:725–37.
14. Seidman JD, Mehrotra A. Benign ovarian serous tumors: A re-evaluation and proposed reclassification of serous “cystadenomas” and “cystadenofibromas.” *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96:395–401.
15. Zeppernick F, Ardighieri L, Hannibal CG, Vang R, Junge J, Kjaer SK, et al. BRAF mutation is associated with a specific cell type with features suggestive of senescence in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumors. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:1603–11.
16. Sahraoui G, Fitouri A, Charfi L, Driss M, Slimane M, Hechiche M, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: pathological and prognostic study at Salah Azaiez Institute. *Pan Afr Med J*. 2022;41:349.
17. Neshat N, Russel I Vang. Mucinous borderline tumor [Internet]. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorborderlinemucinous.html#:~:text=,No%20stromal%20invasion>. 2025. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorborderlinemucinous.html#:~:text=,No stromal invasion>
18. Mingo Welter S, Khalifa MA. Seromucinous borderline tumor [Internet]. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovaryseromucinousborderline.html#:~:text=Terminology>. 2025. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovaryseromucinousborderline.html#:~:text=Terminology>

19. Ehdavand S. Endometrioid borderline tumor [Internet]. PathologyOutlines.com. 2025. Available from:  
[https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorendoborderline.html#:~:text=,Pathol 2003%3B27%3A1253 %2C 93](https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorendoborderline.html#:~:text=,Pathol%202003%3B27%3A1253%2C%2093)
20. Ma L. Clear cell borderline tumor. PathologyOutlines.com. 2024.
21. Yamamoto S, Tsuda H, Yoshikawa T, Kudoh K, Kita T, Furuya K, et al. Clear cell adenocarcinoma associated with clear cell adenofibromatous components: A subgroup of ovarian clear cell adenocarcinoma with distinct clinicopathologic characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jul;31:999–1006.
22. Ricotta G, Maulard A, Candiani M, Genestie C, Pautier P, Leary A, et al. Clear Cell Borderline Ovarian Tumor: Clinical Characteristics, Prognosis, and Management. *Ann Surg Oncol.* 2022 Feb;29:1165–70.
23. Zhao C, Wu LSF, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: Clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer.* 2011;2:94–106.
24. Bell DA, Scully RE. Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer.* 1985;56:2922–31.
25. Huvila J, Gilks CB. Benign, borderline and malignant Brenner tumors [Internet]. PathologyOutlines.com. 2025. Available from:  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorb9brenner.html>
26. Ali RH, Seidman JD, Luk M, Kalloger S, Gilks CB. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. Vol. 31, *International Journal of Gynecological Pathology.* 2012. p. 499–506.
27. Rashid S, Arafah MA, Akhtar M. The Many Faces of Serous Neoplasms and Related Lesions of the Female Pelvis: A Review. Vol. 29, *Advances in Anatomic Pathology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 154–67.
28. Lesieur B, Kane A, Duvillard P, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, et al. Prognostic value of lymph node involvement in ovarian serous borderline tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:438.e1-438.e7.

29. Yokoyama Y, Moriya T, Takano T, Shoji T, Takahashi O, Nakahara K, et al. Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *Br J Cancer*. 2006 Jun 5;94(11):1586–91.
30. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: Results of a Swedish case - Control study. *Gynecol Oncol*. 2001;83:575–85.
31. Zheng G, Yu H, Kanerva A, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Borderline ovarian tumors share familial risks with themselves and invasive cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Nov;27:1358–63.
32. Zhou A, Minlikeeva AN, Khan S, Moysich KB. Association between cigarette smoking and histotype-specific epithelial ovarian cancer: A review of epidemiologic studies. Vol. 28, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. p. 1103–16.
33. Song T, Hun Choi C, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2008–14.
34. Poncelet C, Fauvet R, Boccaro J, Darai E. Recurrence after cystectomy for borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2006 Apr;13:565–71.
35. Liu J, Berchuck A, Backes FJ, Grisham R, Leath C, Martin L, et al. NCCN Guidelines Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2024;22(8):512–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413835/>
36. Engelen MJA, De Bruijn HWA, Hollema H, Ten Hoor KA, Willemse PHB, Aalders JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2000;78:16–20.
37. Ayhan A, Guven S, Guven ESG, Kucukali T. Is there a correlation between tumor marker panel and tumor size and histopathology in well staged patients with borderline ovarian tumors? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:484–90.
38. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L may. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of

- Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Jul;146:3–10.
39. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Jan 1;50(1).
  40. Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review. Vol. 100, *Gynecologic Oncology.* 2006. p. 185–91.
  41. Burger CW, Prinssen HM, Baak JPA, Wagenaar N, Kenemans P. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 May;10:181–97.
  42. Uzan C, Muller E, Kane A, Gouy S, Bendifallah S, Fauvet R, et al. Fertility sparing treatment of recurrent stage I serous borderline ovarian tumours. *Hum Reprod.* 2013;28(12):3222–6.
  43. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, Perri T, Hogen L, Jakobson-Setton A, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril.* 2015 Jul 1;104(1):138–44.
  44. Vidal Urbinati AM, Iacobone AD, Di Pace RC, Pino I, Pittelli MR, Guerrieri ME, et al. Borderline ovarian tumor in pregnancy: can surgery wait? A case series. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Dec;304:1561–8.
  45. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Daraï E. Restaging Surgery for Women with Borderline Ovarian Tumors: Results of a French Multicenter Study. *Cancer.* 2004 Mar 15;100(6):1145–51.
  46. Fauvet R, Poncelet C, Boccara J, Descamps P, Fondrinier E, Daraï E. Fertility after conservative treatment for borderline ovarian tumors: A French multicenter study. *Fertil Steril.* 2005;83(2):284–90.
  47. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of Borderline Tumors With Particular Interest to Persistence, Recurrence, and Progression to Invasive Carcinoma: A Prospective Study. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2658–64.
  48. Vasconcelos I, De Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. Vol. 51, *European Journal of Cancer.* Elsevier Ltd; 2015. p. 620–31.

49. Johansen G, Dahm-Kähler P, Staf C, Flöter Rådestad A, Rodriguez-Wallberg KA. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril*. 2021 Jan 1;115(1):157–63.
50. Huchon C, Bourdel N, Abdel Wahab C, Azaïs H, Bendifallah S, Bolze PA, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 1. Epidemiology, biopathology, imaging and biomarkers. *J Gynecol Obstet Hum Reprod [Internet]*. 2021 Jan 1 [cited 2025 Sep 1];50(1):101965. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784720303354>
51. Maramai M, Barra F, Menada MV, Stigliani S, Moioli M, Costantini S, et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecancermedalscience [Internet]*. 2020 [cited 2025 Sep 1];14:1031. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7221127/>
52. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol [Internet]*. 2006 Nov [cited 2025 Aug 13];30(11):1367–71. Available from: [https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2006/11000/the\\_recurrence\\_and\\_the\\_overall\\_survival\\_rates\\_of.3.aspx](https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2006/11000/the_recurrence_and_the_overall_survival_rates_of.3.aspx)
53. Wang P, Fang L. Salpingo-oophorectomy versus cystectomy in patients with borderline ovarian tumors: a systemic review and meta-analysis on postoperative recurrence and fertility. *World J Surg Oncol [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2025 Aug 29];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882931/>
54. Delle Marchette M, Ceppi L, Andreano A, Bonazzi CM, Buda A, Grassi T, et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. *Eur J Cancer*. 2019 Apr 1;111:61–8.
55. Falcone F, Breda E, Ferrandina G, Malzoni M, Perrone AM, Cormio G, et al. Fertility-sparing treatment in advanced-stage serous borderline ovarian tumors. An analysis from the MITO14 study database. *Gynecol Oncol*. 2021 Jun 1;161(3):825–31.
56. Wang M, Liu K. Advances in fertility preserving surgery for borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2025 Sep 1];270:206–11. Available

from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211521009738?via%3Dihub>

57. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendiffallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2014;25(1):166–71.
58. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. 2002 Apr;109(4):376–80.
59. Lu Z, Li B, Gu C. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage II and III serous borderline ovarian tumors. *J Int Med Res*. 2019 Oct 1;47(10):4895–903.
60. Uzan C, Zanini-Grandon AS, Bentivegna E, Gouy S, Leary A, Duvillard P, et al. Outcome of Patients With Advanced-Stage Borderline Ovarian Tumors After a First Peritoneal Noninvasive Recurrence: Impact on Further Management. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2025 Sep 1];25(5):830–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048891X24021133?via%3Dihub>
61. Ozenne A, De Berti M, Body G, Carcopino X, Graesslin O, Kerbage Y, et al. Risk Factors for Recurrence of Borderline Ovarian Tumours after Conservative Surgery and Impact on Fertility: A Multicentre Study by the Francogyn Group. *J Clin Med*. 2022 Jul 1;11(13).
62. Alvarez RM, Vazquez-Vicente D. Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumours. *Ecancermedicalsecience*. 2015 Feb 3;9.
63. Tropé C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms “the state of the art.” *Eur J Gynaec Oncol*.
64. Shih KK, Zhou Q, Huh J, Morgan JC, Iasonos A, Aghajanian C, et al. Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2025 Aug 13];120(3):480–4. Available from: <https://www.gynecologiconcology-online.net/action/showFullText?pii=S0090825810008425>
65. Scaglione G, Travaglino A, Raffone A, Santoro A, Arciuolo D, Fulgione C, et al. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumor and the risk of extraovarian localization of low-grade serous carcinoma (‘invasive implants’): A systematic review and meta-analysis. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Aug 13];264:155714. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033824006253>

66. Boran N, Cil AP, Tulunay G, Ozturkoglu E, Koc S, Bulbul D, et al. Fertility and recurrence results of conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2005;97(3):845–51.
67. Song T, Choi CH, Park HS, Kim MK, Lee YY, Kim TJ, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: Oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 May;21(4):640–6.
68. Kumari S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S, Kumar L. Oncologic and reproductive outcomes of borderline ovarian tumors in Indian population. *Gynecol Oncol Reports* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Sep 1];36:100756. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8050374/>
69. Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D. Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2025 Sep 1];75(1):92–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028200016332?via%3Dihub>
70. Chevrot A, Héquet D, Fauconnier A, Huchon C. Impact of surgical restaging on recurrence in patients with borderline ovarian tumors: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Sep 1];248:227–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211520301317?via%3Dihub>
71. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 Sep 1];31(5):539–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817700800313?via%3Dihub>
72. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, Grubbs BH, Roman LD, Sood AK, et al. Role of hysterectomy and lymphadenectomy in the management of early-stage borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2017 Mar 1;144(3):496–502.
73. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2001 Jan 20 [cited 2025 Sep 1];357(9251):176–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360003590X?via%3Dihub>
74. Casarin J, Laganà AS, Uccella S, Cromi A, Pinelli C, Gisone B, et al. Surgical treatment of

large adnexal masses: a retrospective analysis of 330 consecutive cases. *Minim Invasive Ther Allied Technol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 1];29(6):366–74. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13645706.2019.1649700>

75. Trillsch F, Ruetzel JD, Herwig U, Doerste U, Woelber L, Grimm D, et al. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT). *J Ovarian Res* [Internet]. 2013 [cited 2025 Sep 1];6(1):48. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3708757/>
76. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2025 Sep 1];19(2):151–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242913/>
77. Fain-Kahn V, Poirot C, Uzan C, Prades M, Gouy S, Genestie C, et al. Feasibility of ovarian cryopreservation in borderline ovarian tumours. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 [cited 2025 Aug 13];24(4):850–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19098070/>
78. Huang JYJ, Buckett WM, Gilbert L, Tan SL, Chian RC. Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: A case report on a new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2025 Sep 1];105(2):542–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825807000923?via%3Dihub>
79. Karlsen NMS, Karlsen MA, Høgdall E, Nedergaard L, Christensen IJ, Høgdall C. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol*. 2016 Jul 1;142(1):50–3.
80. Gershenson David M., Silva Elvio G., Burke Thomas W., Wolf Judith K., Tornos Carmen. Ovarian Serous Borderline Tumors with Invasive Peritoneal Implants [Internet]. Texas; 1998 Mar [cited 2020 Aug 19]. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980315\)82:6%3C1096::AID-CNCR13%3E3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980315)82:6%3C1096::AID-CNCR13%3E3.0.CO;2-1)
81. Kaern J, Tropié CG, Kristensen GB, Abeler VM, Pettersen EO. DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2025 Sep 1];3(6):349–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1048891X24060456?via%3Dihub>

82. Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolovic J, Ben-Baruch G. Borderline tumors of the ovary: Fertility treatment, conservative management, and pregnancy outcome. *Cancer*. 1998 Jan 1;82(1):141–6.
83. Donnez J, Munschke A, Berliere M, Pirard C, Jadoul P, Smets M, et al. Safety of conservative management and fertility outcome in women with borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2025 Aug 13];79(5):1216–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028203001602?via%3Dihub>
84. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Sep 1];30(5):672–705. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419311627?via%3Dihub>
85. Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous borderline tumors: The citadel defended. *Hum Pathol* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2025 Sep 1];31(5):525–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817700800283?via%3Dihub>
86. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1995 [cited 2025 Sep 1];13(11):2752–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7595734/>
87. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. Vol. 25, *Journal of Clinical Oncology*. 2007. p. 2928–37.
88. Lenhard MS, Nehring S, Nagel D, Mayr D, Kirschenhofer A, Hertlein L, et al. Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clin Chem Lab Med*. 2009 May 1;47(5):537–42.
89. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goodman A, Muto MG, Knapp RC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1992 [cited 2025 Sep 1];46(2):226–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1500026/>
90. Tamakoshi K, Kikkawa F, Nakashima N, Tamakoshi A, Kawai M, Furuhashi Y, et al. Clinical behavior of borderline ovarian tumors: A study of 150 cases. *J Surg Oncol* [Internet]. 1997 Feb [cited 2025 Sep 1];64(2):147–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9047253/>

91. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, et al. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):541–6.
92. Niu L, Tian H, Xu Y, Cao J, Zhang X, Zhang J, et al. Recurrence characteristics and clinicopathological results of borderline ovarian tumors. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Aug 13];21(1):1–7. Available from: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-021-01263-y>
93. Uzan C, Canlorbe G, Chabbert-buffet N. O-276 Reproductive outcomes and fertility-sparing in women with Borderline ovarian tumors. *Hum Reprod* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2025 Aug 13];37(Supplement\_1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deac106.065>
94. Li Y, Zhao W, Chen P, Zeng W, Xu Y, Peng J, et al. Infertile women with a history of fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: IVF outcomes and the association between IVF and tumor recurrence. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Aug 13];23(1):1–7. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-025-01397-w>
95. Wang L, Zhong Q, Tang Q, Wang H. Second fertility-sparing surgery and fertility-outcomes in patients with recurrent borderline ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Aug 13];306(4):1177–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06431-5>
96. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic Factors in Patients with Ovarian Serous Low Malignant Potential (Borderline) Tumors with Peritoneal Implants. *Oncologist*. 2009 Jun;14(6):591–600.