



# Linee guida TUMORI DELL'OVAIO

**Edizione 2019**  
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



<b>Coordinatore</b>	Domenica Lorusso		Unità Operativa di Terapia Medica Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano
<b>Segretario</b>	Roberto Sabbatini		Oncologia Medica, AOU Policlinico di Modena
<b>Estensori</b>	Francesca De Felice	AIRO	Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche e Anatomo Patologiche Università La Sapienza - Roma
	Angiolo Gadducci		Ginecologia Oncologica - Azienda Universitaria Ospedaliera Pisana – Pisa
	Cinzia Gimelli		Paziente
	Roberta Lazzari	AIRO	Divisione di Radioterapia, IEO, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS Milano
	Giorgia Mangili		Dipartimento materno infantile Ginecologia oncologica ospedale San Raffaele Milano
	Paola Olivas		Paziente
	Sandro Pignata		Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli
	Vanda Salutari		Ginecologia Oncologica – Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS– Roma
	Enrico Sartori		Dipartimento Ostetrico-Ginecologico- Neonatalogico, Università degli Studi di Brescia
	Giovanni Scambia	SIGO	Ginecologia Oncologica – Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS– Roma
	Gian Franco Zannoni		Unità Operativa di Ginecopatologia e Patologia Mammaria - Fondazione Policlinico Agostino Gemelli. IRCCS. Università Cattolica del Sacro Cuore. Roma


---

<b>Revisori</b>	Paolo Scollo	SIOG	Dip. Materno-Infantile - Azienda Ospedaliera Cannizzaro - Catania
	Pierandrea De Iaco	SIGO	Oncologia Ginecologica - Policlinico Sant'Orsola Malpighi
	Pierfranco Conte	AIOM	Oncologia Medica 2 - I.O.V. - Padova
	Roberto Sorio	AIOM	Oncologia Medica - C. R. O. IRCCS – Aviano
	Cynthia Aristei	AIRO	Radioterapia Oncologica - Dipartimento Di Scienze Chirurgiche e Biomediche Università degli Studi di Perugia
	Stefania Rizzo	SIRM	Divisione di Radiodiagnostica, IEO -Istituto Europeo di Oncologia,Milano
	Alessia Mancini		Infermiera, Ospedale Fatebenefratelli S. Giovanni Calibita – Isola Tiberina - Roma

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

#### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C ,D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

#### Certezza Globale delle Prove SIGN

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto

<b>B</b>	Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

## (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

**(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

**QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE**

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx: .....						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Forza della raccomandazione:						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<p><i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i></p> <p><i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i></p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
<b>Certezza delle Prove</b> La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:						
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>						

**CONFLITTO DI INTERESSE**

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (*vedi esempio sottostante*).

<b>Certezza Globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>MODERATA</b>	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	<b>Positiva forte</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Mandalà, Dr. Santinami e Dr. Chiarion Sileni</b>		

## Indice

1. Introduzione .....	9
2. Dati epidemiologici.....	9
2.1 Neoplasie epiteliali.....	9
2.2 Biologia molecolare: il tumore ovarico e' una singola entita? .....	11
3. Fattori di rischio ed eziologia.....	15
3.1 Fattori genetici familiari.....	15
3.2 Fattori endocrini.....	15
3.3 Fattori ambientali .....	17
4. Fattori prognostici .....	18
4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia .....	18
4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia .....	19
Una elevata espressione della superossido dismutasi mitocondriale, enzima coinvolto nella rimozione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) indotte dalla chemioterapia e nel mantenimento della funzione mitocondriale, e' un fattore prognostico sfavorevole nei carcinomi endometrioidi e nei carcinomi a cellule chiare dell'ovaio associati a endometriosi. [126].....	21
5. Classificazione istopatologica.....	22
6. Screening.....	22
7. Diagnosi e stadiazione .....	24
7.1 Inquadramento diagnostico .....	24
7.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico .....	25
8. Terapia chirurgica .....	26
8.1 Terapia chirurgica: citoriduzione chirurgica primaria .....	26
8.2 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico I-II stadio .....	26
8.2 Terapia Chirurgica: chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da citoriduzione chirurgica d'intervallo.....	33
8.3 Terapia chirurgica: citoriduzione secondaria della malattia recidiva .....	41
9. Terapia medica.....	44
9.1 Terapia medica adiuvante: Stadio I e II secondo FIGO.....	44
9.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO.....	48
La chemioterapia di mantenimento.....	53
9.3 Terapia di II linea	
9.4 Il ruolo della radioterapia nella gestione del tumore dell'ovaio	
11. Follow up dei Tumori dell'ovaio .....	71
11.1 Aspetti clinici .....	71
11.2 Survivorship care .....	74
11.3 Modalità organizzative.....	74
11.4 La paziente unfit.....	75
12. Cure palliative.....	76
13. Figure .....	77
14. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE .....	82

*Allegato: Tabelle GRADE evidence profile*



## 1. Introduzione

Questo lavoro è stato redatto da un gruppo multidisciplinare composto da ginecologi oncologi, oncologi medici e anatom.

Il nostro intento è stato quello di riportare lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche del trattamento del carcinoma dell'ovaio per definire linee guida condivise per la diagnosi ed il corretto trattamento medico e chirurgico delle neoplasie epiteliali ovariche, cercando di fare il punto sia sulle conoscenze acquisite, sia sui punti controversi e ancora oggetto di studio, al fine di produrre una visione d'insieme il più esaustiva possibile.

## 2. Dati epidemiologici

L'80-90% dei tumori ovarici insorge in donne di età compresa fra 20 e 65 anni, e meno del 5% in età pediatrica. Nella grande maggioranza dei casi (80%) si tratta di tumori benigni: il 60% di questi è diagnosticato in donne in età inferiore a 40 anni.

Il 15-20% dei tumori ovarici è maligno, e di questi il 90% è diagnosticato in donne in età superiore ai 40 anni. Infine, il 5-10% dei tumori ovarici è definito a malignità intermedia (*borderline*). A differenza dei tumori maligni, che si osservano prevalentemente in età avanzata, i tumori *borderline* sono più comuni in donne giovani con picco di incidenza nella quarta e quinta decade.

L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America [1, 2]. Nei paesi africani e nel sud-est asiatico si osservano meno di 2 nuovi casi all'anno per 100.000 donne, mentre in Europa e nel Nord America si registrano 15 nuovi casi anno per 100.000 donne.

### 2.1 Neoplasie epiteliali

Rappresentano il 60% delle neoplasie ovariche. Colpiscono sia le donne in età riproduttiva che quelle di età avanzata. Derivano dall'epitelio di superficie ovarico di origine mesoteliale. Sono classificate secondo il **tipo cellulare** (sieroso, mucinoso, endometriode, a cellule chiare, transizionale), e sottoclassificate (*borderline*, alto medio e basso grado di malignità) in base agli **aspetti architettonici**, alle **caratteristiche nucleari** ed alla presenza o assenza di **invasione stromale**. Quest'ultimo aspetto è di fondamentale importanza clinica perché si correla con la prognosi e quindi con l'approccio terapeutico.

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati. L'incidenza varia nelle diverse regioni, con tassi più elevati in Europa e Nord America, e tassi più bassi in Asia ed Africa; e varia con le fasce d'età mostrando un'incidenza in crescita dopo i 40 anni con un picco fra 50 e 70 anni.

I fattori di rischio sono la nulliparità, l'infertilità, la prima gravidanza in età superiore ai 35 anni di età, l'età, la razza, l'obesità, l'esposizione al talco, la terapia sostitutiva ormonale a base di estrogeni, un pregresso tumore mammario, endometriale o colico oppure una storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio.

Un ampio studio caso-controllo scandinavo ha evidenziato un aumentato rischio di carcinoma ovarico in donne con parto pretermine (durata della gravidanza :  $\leq 30$  settimane *versus* 39-41 settimane , OR 1.33 (95%CI= 1.06-1.67) . Il rischio aumentava al diminuire della lunghezza della gravidanza (p <0.001) [3]. Viceversa l'età più avanzata al primo e all'ultimo parto si associava ad un rischio ridotto (primo parto : 30-39 anni *versus* <25 anni, OR= 0.76 (95% CI = 0.70-0.83); ultimo parto: 30-39 anni *versus* <25 anni , OR =0.76, 95% CI= 0.71-0.82). L'aumento del numero dei parti mostrava un effetto protettivo ( $\geq 4$  parti *versus* 1; OR =0.63, 95%CI= 0.59-0.68) per tutti gli istotipi, ma soprattutto per le neoplasie a cellule chiare (OR= 0.30, 95% CI =0.21-0.44).

Molti autori hanno riportato un'augmentata incidenza di questa neoplasia in donne con endometriosi e soprattutto in quelle con una storia clinica di lunga durata (>10 anni) e diagnosi prima dei 30 anni di età [4] [4-7]. La trasformazione maligna dell'endometriosi è un evento non comune, che si verifica nello 0.7-2.5% dei casi, ma quando avviene, interessa di solito l'ovaio.

Un recente studio di coorte danese, che ha analizzato 45,790 pazienti con diagnosi clinica di endometriosi tra il 1977 e il 2012, ha riportato che queste donne avevano un SIR (standardized incidence ratio) di 1.34 (95% CI=1.16-1.55) di sviluppare questa neoplasia [8]. Il rischio era particolarmente elevato per gli istotipi endometrioidi (SIR=1.64; 95% CI=1.09-2.37) e a cellule chiare (SIR= 3.64; 95% CI= 2.36-5.38).

Studi patologici hanno dimostrato un continuum morfologico di lesioni sequenziali dall'epitelio normale della cisti endometrioidica all'endometriosi atipica e infine al carcinoma invasivo. Il carcinoma endometrioidico ha mutazioni di CTN1B nel 16-53.3%, di PTEN nel 14-20%, e di ARID1A nel 30-55% dei casi, rispettivamente, mentre il carcinoma a cellule chiare ha mutazioni di PIK3CA nel 20-40% e di ARID1A nel 15-75% dei casi, rispettivamente [8, 10]. L'endometriosi atipica e le neoplasie ovariche associate all'endometriosi hanno in comune alcune alterazioni molecolari, quali le mutazioni di PTEN e di ARID1A e l'iperespressione di Hepatocyte nuclear factor 1b (HNF-1b). Le mutazioni di ARID1A sono state riscontrate nel carcinoma a cellule chiare e nelle aree di endometriosi atipica contigue, ma non nelle lesioni endometrioidiche a distanza.

Un rischio più elevato di carcinoma ovarico è stato riportato in donne HIV positive [11] in donne con lupus eritematoso sistemico [12], in donne con obesità soprattutto giovanile e adolescenziale [13, 14] e in donne con elevati livelli di metaboliti di acidi grassi. [15]

Secondo alcuni l'obesità comporta un elevato rischio di insorgenza soltanto dei tumori sierosi di basso grado e dei tumori mucinosi invasivi [16].

La valutazione combinata di uno studio caso-controllo polacco (comprendente 244 carcinomi ovarici e 556 controlli) e di uno studio caso-controllo nell'ambito del PLCO cancer screening trial (160 carcinomi ovarici e 159 controlli) ha evidenziato che la presenza di anticorpi contro la Chlamydia trachomatis raddoppia il rischio di carcinoma ovarico, il che suggerirebbe un ruolo della malattia infiammatoria pelvica nella genesi di questa neoplasia. [17]

L'allattamento al seno sembra essere un fattore protettivo che persiste per più di 30 anni. Tanto più lunga è la durata cumulativa dell'allattamento e tanto più giovane è la donna al primo allattamento tanto maggiore è il beneficio. [18]

Un recente studio caso controllo ha mostrato che l'assunzione di statine riduce del 32% il rischio di carcinoma ovarico sia di istotipo sieroso sia di istotipo non-sieroso. L'effetto protettivo è maggiore nelle donne che hanno intrapreso questa terapia prima dei 49 anni e che la hanno assunta per 2-4.9 anni, e sembra più spiccato per i tumori mucinosi e per i tumori epiteliali misti [9]

L'utilizzo dei bifosfonati non modifica il viceversa il rischio di carcinoma ovarico [19]

La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica. Pattern familiari o ereditari si riscontrano in circa il 10% delle neoplasie maligne epiteliali. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoide (HNPCC) di tipo II. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2, e sono in realtà varianti fenotipiche della stessa mutazione genetica. Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1.8%, ma sale al 20-60% tra le donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2.

L'incidenza di questa malattia nei paesi industrializzati è in aumento, intorno a 17 casi su 100.000 per anno con una mortalità di 12/100.000 per anno; nel 60-70% dei casi esordisce in fase avanzata. Negli Stati Uniti, l'incidenza complessiva del carcinoma ovarico si è ridotta del 29% dal 1985 (16.6 su 100.000 donne) al 2014 (11.8 su 100,000 donne), e la mortalità è diminuita del 33% dal 1976 (10.0 su 100,000 donne) al 2015 (6.7 su 100,000 donne) [20]. Nel 2018 vi saranno negli Stati Uniti circa 22,240 nuovi casi di carcinoma ovarico e 14,070 morti per questa neoplasia.

L'Associazione Italiana di Oncologia (AIOM) e Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno calcolato che nel 2016 in Italia sono stati diagnosticati 5200 nuovi casi di carcinoma ovarico (AIOM/AIRTUM data 2016), e che nel nostro paese il rischio di ammalare e di morire di questa neoplasia è 1.4% (1:74) e 0.7% (1:139), rispettivamente (AIOM/AIRTUM data 2016 Available at:

<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/> pubblicazioni/ numeri-cancro-aiom-aitum-2016/1,2648,1

Esistono notevoli differenze etniche nell'epidemiologia dei tumori ovarici. La Società Giapponese di Ostetricia e Ginecologia (JSOG) e la Società Giapponese di Oncologia Ginecologica (JSOG) hanno analizzato una coorte di 48,640 pazienti giapponesi, utilizzando come gruppo di controllo una coorte di 49,936 pazienti statunitensi incluse nel programma Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Le giapponesi avevano incidenza più elevata di malattia in I stadio (44.1% versus 24.9%) e meno elevata di malattia in IV stadio (10.0% versus 23.1%) rispetto alle americane ( $p < 0.001$ ) [21]. Nelle prime erano più frequenti gli istotipi non sierosi, ed in particolare l'istotipo a cellule chiare, rispetto alle seconde (26.9% versus 8.4%,  $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda le pazienti con malattia in I stadio, tra il 2002 e il 2015 era aumentato significativamente l'istotipo a cellule chiare (dal 32.9% al 40.3%,  $p < 0.001$ ) nella coorte giapponese e l'istotipo mucinoso (dal 15.0% al 24.8%,  $p = 0.01$ ) in quella statunitense.

Il numero di tumori ovarici stimati per il 2020 ed il 2030 in Italia, assumendo che i tassi età specifici siano costanti nel tempo, sono rispettivamente di 5339, e 5756. La prevalenza di questa neoplasia è rimasta stabile negli ultimi decenni intorno al 2%, mentre la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 38% nel 1990-1994 al 41% nel 2000-2004.

Negli Stati Uniti, l'incidenza complessiva del carcinoma ovarico si è ridotta del 29% dal 1985 (16.6 su 100.000 donne) al 2014 (11.8 su 100,000 donne), e la mortalità è diminuita del 33% dal 1976 (10.0 su 100,000 donne) al 2015 (6.7 su 100,000 donne) [20].

## 2.2 Biologia molecolare: il tumore ovarico è una singola entità?

I tumori epiteliali dell'ovaio rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie con differenti caratteristiche morfologiche e biologiche. Sulla base dell'istologia, dell'immunoistochimica e delle caratteristiche molecolari, attualmente sono stati identificati cinque gruppi principali di carcinomi ovarici: carcinoma sieroso di alto grado (70%), carcinoma endometrioidale (10%), carcinoma a cellule chiare (10%), carcinoma mucinoso (3%), carcinoma sieroso di basso grado (<5%) [22]. Queste neoplasie rappresentano oltre il 95% dei carcinomi ovarici e mostrano importanti differenze in termini di epidemiologia e fattori di rischio, pattern di disseminazione, alterazioni genetiche, risposta alla chemioterapia e prognosi.

L'ipotesi patogenetica più accreditata, prevede che i carcinomi originino da una trasformazione neoplastica delle cellule staminali embrionali dell'epitelio ovarico di superficie [23].

In ogni caso si ritiene che il carcinoma sieroso di alto grado possa in alcuni casi originare da lesioni intraepiteliali a livello della porzione fimbriata delle tube. Allo stesso modo, è stato dimostrato che alcuni tumori endometrioidi e a cellule chiare possono originare da foci di endometriosi ovarica [24, 25].

### Carcinoma sieroso di alto grado

Rappresenta l'istotipo più comune di carcinoma ovarico e nella maggioranza dei casi si presenta in stadio avanzato. Il coinvolgimento bilaterale delle ovaie si osserva in circa 2/3 dei casi e le neoplasie limitate alle ovaie sono molto rare (<10%) [22].

Le dimensioni medie di questa neoplasia risultano spesso inferiori a quelle osservate negli altri carcinomi ovarici, ma, in ogni caso, il carcinoma sieroso di alto grado mostra usualmente una maggiore propensione alla disseminazione extra-ovarica e al coinvolgimento estensivo dell'omento [26].

All'esame macroscopico, si osservano delle masse prevalentemente solide con aree necrotiche ed emorragiche.

Istologicamente, si tratta di neoplasie a crescita papillare e solida con associate formazioni simil-ghiandolari. Le cellule tumorali presentano di solito un marcato pleomorfismo, potendosi osservare cellule di dimensioni intermedie fino a cellule giganti mononucleate con nucleoli prominenti. L'attività mitotica è in genere elevata e per definizione deve essere superiore a 12 mitosi/10 campi microscopici ad alto ingrandimento [27, 28].

Varianti morfologiche meno frequenti del carcinoma sieroso di alto grado sono rappresentate dai tumori classificati come SET (solido, pseudo-endometrioido e transizionale) costituiti da masse solide di cellule neoplastiche che simulano i carcinomi endometrioidi e transizionali [22]

In ogni caso queste neoplasie mostrano lo stesso immunoprofilo della variante classica di carcinoma sieroso, anche se di solito presentano una attività mitotica più elevata ed un maggiore numero di linfociti infiltranti il tumore (TILs).

Il carcinoma Transizionale rappresenta un ulteriore variante di carcinoma sieroso caratterizzata istologicamente dalla presenza di nidi solidi e di formazioni papillari rivestite da cellule simil-uroteliali con marcate atipie cito-nucleari, nucleoli evidenti e citoplasma chiaro-granulare [22]

Il profilo immunoistochimico dei tumori sierosi di alto grado prevede una positività per p53, WT1, p16, BRCA1 e per i recettori estro-progestinici. Va comunque sottolineato che la positività per p53 deve considerarsi tale solo quando si osservi una diffusa espressione immunoistochimica di questa proteina in oltre il 75% delle cellule neoplastiche. In alcuni casi, le cellule neoplastiche possono presentare una completa negatività immunoistochimica per p53, configurando il cosiddetto “*null-pattern*”, fortemente indicativo una mutazione di p53 [22, 27, 28]

Sotto il profilo genetico, a parte le mutazioni di p53, i carcinomi sierosi di alto grado presentano mutazioni germline o somatiche di *BRCA1* e *BRCA2*. Le donne con mutazioni germline di *BRCA1* o *BRCA2* presentano un rischio variabile dal 30% al 70% di sviluppare un carcinoma ovarico nel corso della vita e, per tale motivo, viene spesso proposta in queste donne l'annessiectomia bilaterale profilattica[29]

### **Carcinoma sieroso di basso grado**

Il carcinoma sieroso di basso grado rappresenta meno del 5% dei carcinomi ovarici. Si ritiene che questo carcinoma rappresenti una sorta di progressione neoplastica di un tumore borderline sieroso che spesso si trova associato a questa neoplasia. In ogni caso, la maggior parte dei tumori borderline mantiene la propria morfologia anche nelle recidive e non progredisce in un carcinoma francamente invasivo. La progressione neoplastica di un tumore borderline in un carcinoma sieroso di basso grado si osserva infatti solo nel 6-7% delle pazienti e di solito si verifica tardivamente [30]

La presenza di piccoli foci di carcinoma sieroso di basso grado nel contesto di un tumore borderline è associata con una prognosi eccellente; in ogni caso, i pazienti con una neoplasia in stadio avanzato, presentano una prognosi peggiore anche se la patologia segue un andamento relativamente indolente [22]

Istologicamente, questi tumori mostrano delle strutture papillari rivestite da cellule tumorali con nuclei piccoli e uniformi associate ad uno stroma variabilmente ialinizzato nel cui contesto si osservano corpi psammomatosi. Le caratteristiche nucleari “di basso grado” e il basso indice mitotico sono i parametri fondamentali per distinguere tra un carcinoma sieroso di basso e di alto grado. Il profilo immunoistochimico è infatti sovrapponibile tra le forme di alto e di basso grado ad eccezione del KI67 che nei carcinomi di basso grado è pari a circa il 2,5% contro il 22% circa riscontrato nei carcinomi di alto grado [22, 27, 28]

La disseminazione peritoneale di un carcinoma sieroso di basso grado rappresenta una estensione dello spettro degli impianti invasivi dei tumori borderline.

Infatti, queste lesioni presentano le stesse caratteristiche morfologiche e si differenziano esclusivamente per il volume di tessuto peritoneale interessato dalla neoplasia. Gli impianti invasivi infatti, rappresentano lesioni precoci e solitamente superficiali delle dimensioni inferiori a 2 cm, mentre il carcinoma sieroso di basso grado si presenta spesso in forma disseminata con un coinvolgimento peritoneale più estensivo [22]

A differenza delle forme di alto grado, il carcinoma sieroso di basso grado non si associa a mutazioni di *BRCA* e di p53, ma, in circa i 2/3 dei casi, presenta mutazioni di *BRAF* e *KRAS* e, meno frequentemente mutazioni di *ERBB2* [31, 32]

Le mutazioni di *KRAS*, *BRAF* ed *ERBB2* sono mutuamente esclusive e sembrano svilupparsi precocemente durante la carcinogenesi come suggerito dal riscontro di mutazioni di *KRAS* e *BRAF* nei cistoadenomi sierosi adiacenti a tumori borderline [22, 31, 32]

### **Carcinoma mucinoso**

I tumori mucinosi rappresentano il 10-15% di tutti i tumori ovarici e l'origine di queste neoplasie è tuttora sconosciuta; circa l'80% di questi sono tumori benigni e i restanti sono per la maggior parte tumori

borderline.[22, 33] I carcinomi mucinosi primitivi ovarici sono infatti molto rari e, una volta escluse le possibilità di una metastasi ovarica, specialmente dal tratto gastro-intestinale, solamente il 3-4% di tutti i tumori ovarici possono essere considerati dei carcinomi mucinosi primitivi.

Le cellule neoplastiche ricapitolano l'epitelio gastrico, intestinale o endocervicale anche se la maggioranza di questi tumori presentano una differenziazione di tipo gastrico o del piccolo intestino.[33, 34]

La presenza di una massa di grandi dimensioni (>13 cm) e l'unilateralità della neoplasia, sono ad oggi i parametri principali per differenziare un tumore primitivo mucinoso da una metastasi.

Inoltre, i tumori mucinosi primitivi, sono solitamente confinati all'ovaio e non presentano un coinvolgimento della superficie ovarica o dei quadri di pseudomyxoma peritonei.

I carcinomi mucinosi sono tipicamente delle lesioni eterogenee dove coesistono, nel contesto della stessa neoplasia, aree benigne, aree borderline, aree di carcinoma intraepiteliale e aree francamente invasive. Di conseguenza, un campionamento macroscopico estensivo è essenziale per formulare una diagnosi corretta [34]

Il termine tumore mucinoso borderline associato a carcinoma intraepiteliale si applica a quelle neoplasie che non presentano foci di invasione stromale ma mostrano aree in cui le caratteristiche citologiche delle cellule neoplastiche sono inequivocabilmente maligne. [35] Questi tumori hanno un rischio di recidiva inferiore al 5%.

Per quanto riguarda i tumori mucinosi borderline, questi rappresentano uno stadio intermedio della carcinogenesi dei tumori mucinosi e, anche se di per sé sono delle neoplasie essenzialmente benigne, possono spesso essere associate o progredire verso un carcinoma intraepiteliale o francamente invasivo. Inoltre, sebbene i tumori mucinosi borderline recidivino meno frequentemente rispetto alla controparte sierosa, queste recidive sono più frequentemente rappresentate da un carcinoma invasivo [36]

Istologicamente, sulla base del pattern di crescita, i carcinomi mucinosi sono stati classificati in due tipi: a) tumori a crescita espansiva, associati a una prognosi più favorevole, che non mostrano aree di invasione stromale ma presentano un'architettura ghiandolare complessa e ghiandole del tipo "back-to-back" con minimo o assente stroma interposto; e b) tumori a crescita di tipo infiltrativo, che mostrano evidente infiltrazione stromale con associata reazione desmoplastica [22, 33, 34]

Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, i tumori ovarici mucinosi sono positivi in oltre l'80% dei casi alla citocheratina 7 (CK7) mentre i carcinomi metastatici del colon-retto sono CK7 negativi.

Circa il 65% dei tumori ovarici mucinosi è inoltre positivo per la citocheratina 20 (CK20) e per il CDX2 ma, a differenza dei tumori del tratto gastro-intestinale, la positività per questi anticorpi è solitamente debole e focale [22, 33, 34]

La ricerca del DNA del papilloma virus così come l'espressione immunoistochimica di p16 sono utili per la diagnosi differenziale con un tumore mucinoso metastatico della cervice.

Inoltre, i carcinomi mucinosi ovarici sono sempre negativi per WT1 e per i recettori estrogenici (ER) a differenza dei carcinomi endometrioidi (ER+) e sierosi (ER+; WT1+) [22, 33, 34]

Sotto il profilo genetico, le mutazioni più frequentemente riscontrate nei tumori mucinosi, sono quelle che interessano il *KRAS*, riscontrate in circa il 43% dei carcinomi mucinosi e nel 78% dei tumori borderline. Mutazioni meno frequenti sono rappresentate dall'over espressione/amplificazione di *HER2* che, sono mutuamente esclusive con le mutazioni del *KRAS* [37, 38]

Il 34% circa dei tumori mucinosi non presenta mutazioni di *KRAS* o amplificazioni di *HER2* e queste neoplasie sembrano essere associate ad un maggiore rischio di recidive e ad una prognosi peggiore rispetto ai tumori associati ad alterazioni genetiche.

### **Carcinoma endometrioidi**

I tumori ovarici endometrioidi ricapitolano la loro controparte uterina; rappresentano il 10% di tutti i tumori ovarici, insorgono nelle donne nel periodo perimenopausale e spesso vengono diagnosticati in stadio precoce [22]

Istologicamente, si tratta di adenocarcinomi di basso grado (G1-G2) che frequentemente si associano a focolai di endometriosi ovarica o pelvica e ad aree di adenofibroma endometrioidi o di tumore borderline endometrioidi [22, 25] In circa il 50% dei casi si osservano inoltre focolai di metaplasia squamosa.

Secondo quanto emerso da recenti studi, anche i carcinomi definiti "sieromucinosi", rappresenterebbero delle varianti di carcinoma endometrioidi con differenziazione mucinosa [22, 39]



Per quanto riguarda i carcinomi endometrioidi di alto grado, la loro distinzione con un carcinoma sieroso di altro grado è spesso problematica anche per la coespressione immunoistochimica del WT1 in entrambe queste neoplasie oltre che per le similarità in termini di gene expression profiling [22]

Secondo l'ipotesi patogenetica più accreditata i focolai di endometriosi atipica rappresentano i precursori dei carcinomi endometrioidi e a cellule chiare; in letteratura, è infatti riportata una percentuale variabile dal 15 al 32% di casi in cui è stata dimostrata una diretta transizione da endometriosi atipica a carcinoma endometrioide o a cellule chiare [22, 25]

Diversi studi hanno dimostrato a questo proposito come l'inattivazione dell'oncosoppressore PTEN possa rappresentare uno degli eventi precoci nella trasformazione maligna dei focolai di endometriosi.

Anche le mutazioni che coinvolgono *ARIDIA* (AT-rich interactive domain 1A gene), documentate nei carcinomi endometrioidi e a cellule chiare, sono state riscontrate nei focolai di endometriosi adiacenti al tumore.[22, 40, 41]

Un'altra comune alterazione genetica in queste neoplasie è rappresentata dalle mutazioni somatiche di beta-catenina (*CTNNB1*), identificabili anche attraverso l'immunoistochimica sotto forma di un'espressione nucleare aberrante. Queste mutazioni di beta-catenina sembrano essere associate alla presenza di metaplasia squamosa, a tumori di basso grado e ad una prognosi favorevole .[42]

Similarmente alla loro controparte endometriale, anche i tumori endometrioidi ovarici possono essere associati all'instabilità dei microsatelliti in una percentuale di casi variabile dal 12 al 19% [22]

Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, queste neoplasie sono positive per CK7, EMA, vimentina, p16 (focalmente) e per i recettori di estrogeni e progesterone.

Il riscontro simultaneo di carcinomi endometrioidi nel corpo uterino e nell'ovaio, può in alcuni casi determinare importanti difficoltà nello stabilire quale sia il tumore primitivo che si traducono in problematiche di stadiazione e di terapia. Sebbene infatti una corretta valutazione delle caratteristiche patologiche come le dimensioni della neoplasia, l'invasione vascolare, l'infiltrazione del miometrio, la presenza di foci di iperplasia complessa atipica o di endometriosi, possano permettere di stabilire quale delle neoplasie sia primitiva, alcuni carcinomi endometrioidi presentano caratteristiche morfologiche sovrapponibili sia in utero che in ovaio rendendo impossibile la distinzione [22, 43]

### **Carcinoma a cellule chiare (CCC)**

Il carcinoma a cellule chiare rappresenta il 10% dei tumori ovarici e solitamente si manifesta in stadio FIGO 1 o 2 [22] Anche per queste neoplasie è stata dimostrata una stretta associazione con l'endometriosi e, inoltre, è stato dimostrato come in questi casi i pazienti presentino una prognosi favorevole [22, 44]

Frequentemente i CCC presentano una componente borderline spesso del tipo adenofibromatoso, caratterizzata da atipie dell'epitelio ghiandolare in assenza di invasione stromale. All'esame microscopico, la caratteristica principale di queste neoplasie è la presenza di cellule a citoplasma chiaro, associate a cellule di tipo hobnail con nuclei eccentrici e rotondi..[22, 45]

In ogni caso la diagnosi di carcinoma a cellule chiare non può basarsi esclusivamente sul riscontro di queste cellule caratteristiche che possono infatti essere osservate anche in altri istotipi. I parametri diagnostici principali sono rappresentati da: a) presenza di multiple formazioni papillari; b) materiale eosinofilo-ialino denso, del tipo membrana basale che si espande a partire dal centro delle papille; c) globuli ialini, presenti incirca il 25% dei casi .[22, 45]

L'indice mitotico risulta sicuramente inferiore rispetto alle altre neoplasie ovariche ed è pari a 5/10 HPF.

Sotto il profilo genetico, i CCC sono caratterizzati da mutazioni del PTEN (perdita di espressione, mutazioni inattivanti o attivanti) e da mutazioni di *ARIDIA*. Recentemente è stato inoltre dimostrato come le mutazioni attivanti di *PIK3CA*, spesso riscontrate nei CCC siano correlate con una prognosi favorevole.[22, 45, 46]

Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, tipicamente i CCC sono positivi per CK7, EMA, HNF1-beta, napsina-A e sono negativi per ER, PR e WT1.[22, 45]

Sebbene i CCC siano considerati dei carcinomi di alto grado, i pazienti in stadio IA presentano un outcome relativamente favorevole con sopravvivenze a cinque anni pari all' 80-90%. Al contrario, i tumori in stadio avanzato, sono associati ad una prognosi sfavorevole.[22, 45, 46]

### 3. Fattori di rischio ed eziologia

Negli ultimi decenni alcuni studi epidemiologici avevano portato ad elaborare tre teorie riguardo alla eziologia dei tumori ovarici:

1. Una storia familiare di malattia è un fattore associato ad un aumentato rischio di neoplasia (fattori genetici familiari);
2. L'ovulazione incessante e la stimolazione gonadotropinica può portare a mutazioni cellulari e favorire la trasformazione neoplastica (fattori endocrini)
3. L'ovaio può essere esposto all'azione di cancerogeni attraverso la vagina e le tube di Falloppio (fattori ambientali)

Più di recente, per i tumori sierosi di alto grado si ipotizza che il tumore origini da una lesione precancerosa (STIC) localizzata nella tuba.

4 La fimbria tubarica è esposta allo stress ossidativo indotto dal ferro derivato dalla lisi dei globuli rossi durante la mestruazione retrograda (ipotesi della "mestruazione incessante"). I processi di ossido-riduzione del ferro ( $Fe^{3+} - Fe^{2+}$ ) generano specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species (ROS)), che causano perossidazione lipidica, rotture delle eliche del DNA, attivazione di oncogeni e inibizione di geni oncosoppressori [47, 48]. Anche i tumori a cellule chiare e gli endometrioidi sembrerebbero connessi al meccanismo della mestruazione retrograda, con cellule progenitrici provenienti dall'utero (vedi paragrafo 3.4)

#### 3.1 Fattori genetici familiari

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali BRCA >10%, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio [49].

La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%)[49-51] e nelle pazienti platino-sensibili (30-40%). Inoltre, circa il 25% delle portatrici di variante patogenetica BRCA hanno una diagnosi di carcinoma ovarico ad un'età superiore ai 60 anni ([49, 52-55]

Le sindromi genetiche individuate sono:

- La Breast-ovarian cancer syndrome (legata a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- La site specific ovarian cancer syndrome (legata a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- La Sindrome di Lynch 2 (HNPCC) che include carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinomi endometriali, mammari, ovarici e altri con minore frequenza;
- Sindrome di Cowden, legata a una mutazione di PTEN, con associazione tra tumori ovarici e tumori cerebrali;
- Sindrome di Gorlin, legata a una mutazione di PTC, con associazione tra tumori ovarici e nevi multipli.

#### 3.2 Fattori endocrini

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. In particolare, donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto a donne che non hanno partorito.

Un ampio studio caso-controllo scandinavo ha evidenziato un aumentato rischio di carcinoma ovarico in donne con parto pretermine (durata della gravidanza :  $\leq 30$  settimane *versus* 39-41 settimane , OR 1.33 (95%CI= 1.06-1.67) . Il rischio aumentava al diminuire della lunghezza della gravidanza ( $p < 0.001$ ) [3]. Viceversa l'età più avanzata al primo e all'ultimo parto si associava ad un rischio ridotto (primo parto : 30-39 anni *versus* <25 anni, OR= 0.76 (95% CI = 0.70-0.83); ultimo parto : 30-39 anni *versus* <25 anni , OR =0.76, 95% CI= 0.71-0.82). L'aumento del numero dei parti mostrava un effetto protettivo ( $\geq 4$  parti *versus* 1; OR =0.63, 95%CI= 0.59-0.68) per tutti gli istotipi, ma soprattutto per le neoplasie a cellule chiare (OR= 0.30, 95%CI =0.21-0.44) Una recente meta-analisi ha dimostrato un effetto protettivo dell'allattamento al

seno ( RR=0.68, 95% CI= 0.61–0.76) che e' dipendente dalla durata (RR=0.85, 0.73, e 0.64 per una durata complessiva di allattamento <6 mesi, compresa tra 6 e 12 mesi, >12 mesi ) [56].

Analogamente, l'effetto protettivo dei contraccettivi orali e' direttamente proporzionale alla durata di assunzione. Nella analisi della Bertal, che ha esaminato retrospettivamente 45 studi epidemiologici comprendenti 23.257 donne con carcinoma ovarico e 87.303 controlli, il rischio relativo di questa neoplasia era 0.78 ( IC 95% =0.73–0.83) , 0.64 ( IC 95% , 0.59–0.69), 0.56 (95%IC= 0.50–0.62) e 0.42 ( IC=95%=0.36–0.49), a seconda che la durata di utilizzo della pillola fosse , rispettivamente, di 1-4 anni, 5-9 anni, 10- 14 anni, e di 15 o piu' anni [57]. La riduzione del rischio persiste anche dopo 20 o 30 anni dalla sospensione della pillola. I contraccettivi orali hanno un effetto protettivo nei confronti della carcinogenesi ovarica anche nelle donne con mutazioni dei geni BRCA1-2 ([58, 59].

E' interessante sottolineare che questo effetto protettivo è stato riportato anche in donne portatrici di mutazione BRCA1/2.

Il fattore sterilità sembra essere correlato ad un maggiore rischio tumorale in relazione alla mancanza dell'effetto protettivo svolto dall'assetto endocrinologico della gravidanza.

Allo stato attuale non esistono però dati che permettano di convalidare tale ipotesi.

L' impiego di dispositivi intrauterini con rilascio di levonorgestrel (LNG-IUS) sembra ridurre l'incidenza di neoplasie epiteliali dell'ovaio. In uno studio Finlandese, le utilizzatrici di LNG-IUS avevano una SIR significativamente ridotta sia di tumori borderline (0.76; 95%CI, 0.57-0.99) sia di carcinomi invasivi dell'ovaio (0.59; 95%CI= 0.47-0.73) rispetto alla popolazione generale [60]. Il rischio era ridotto sia per il carcinoma mucinoso (0.49, 95% CI 0.24-0.87), sia per quello endometriode (0.55, 95%CI=0.28-0.98) sia per quello sieroso (0.75, 95%CI= 0.55-0.99)

Non vi sono sufficienti dati in letteratura per stabilire se la la sindrome dell'ovaio policistico rappresenti un fattore favorente l'insorgenza del carcinoma ovarico [61, 62]

Le donne in postmenopausa sembrano avere un aumentato rischio di tumori ovarici con negatività dei recettori del progesterone rispetto a quelle in pre-menopausa [63].

Anche i dati inerenti la terapia ormonale sostitutiva e l'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali [64].

Recenti studi su ampie casistiche sembrerebbero evidenziare che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare l'incidenza di carcinoma ovarico [65-67]. Ad esempio uno studio di coorte danese condotto su 909,946 donne tra 50 e 79 anni ha riscontrato 2681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha calcolato che ,rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le *current users* avevano un rischio relativo [RR] per i tumori ovarici di 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) e per i carcinomi ovarici di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58) [67]. Tuttavia il rischio diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 (IC 95% = 1.02-1.46) dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28) dopo 2 -4 anni, 0.72 (IC 95% = 0.50-1.05) dopo 4-6 anni e 0.63 (IC 95% = 0.41-0.96) dopo piu' di 6 anni. Alcuni autori hanno suggerito che il rischio di carcinoma ovarico e' aumentato maggiormente nelle donne in trattamento con estrogeni da soli o con terapia estro- progestinica sequenziale rispetto a quelle che assumono terapia estro-progestinica combinata continua [66, 68]. Un recente studio di coorte statunitense condotto su 54.436 donne in postmenopausa sembra confermare l'effetto protettivo dei progestinici sulla carcinogenesi ovarica. Rispetto alle donne che non avevano mai assunto ormoni, le "current users" di estrogeni da soli avevano un raddoppiamento del rischio di questa neoplasia (RR = 2.07, IC 95% = 1.50-2.85,) mentre le "past users" di soli estrogeni mostravano solo un modesto e non significativo incremento del rischio oncogeno. Viceversa nè "le current" né le" past "users" di estrogeni + progestinici avevano una aumentata di incidenza di carcinoma ovarico [69].

Tuttavia, la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva a pazienti già trattati per carcinoma ovarico non influenza negativamente la prognosi [70-72]

L' uso della terapia ormonale sostitutiva per un breve periodo migliora la qualità di vita e non peggiora l'out come clinico delle donne portatrici di mutazione di BRCA sottoposte ad ovaro-salpingectomia profilattica senza storia personale di carcinoma della mammella [73, 74].

Per quanto riguarda le donne affette da infertilità e sottoposte a FIVET, e' ancora incerto se l'uso di gonadotropine e/o clomifene citrato sia associato ad un aumento di neoplasie ovariche [75-77]. Lavori di alcuni anni fa che riportavano un significativo incremento di incidenza non sono stati confermati da piu' recenti studi. D'altro canto l'inclusione sia di forme invasive che di forme borderline, le differenze nei



protocolli utilizzati per l'induzione della ovulazione, i relativamente brevi periodi di follow-up, la bassa potenza statistica, e la mancanza di correzione per fattori confondenti in molti studi non consentono di trarre conclusioni definitive su questo argomento. [78-80]

Un aumentato rischio di neoplasia ovarica è stato osservato in pazienti con cancro della mammella, indicando la presenza di fattori eziologici comuni fra le due neoplasie.

### 3.3 Fattori ambientali

E' stata descritta un'associazione con l'esposizione di asbesto e talco, con l'abuso di alcol, l'obesità e una dieta ricca di grassi, mentre la caffeina non sembra avere alcuna rilevanza.

Tuttavia, nonostante molteplici studi epidemiologici su questo argomento, non e' ancora risolto il quesito se fattori dietetici e nutrizionali influenzino il rischio del carcinoma ovarico [81]. Il consumo di caffè non e' associato ad una maggiore incidenza di questa neoplasia [82]

Secondo un recente studio dell'Ovarian Cancer Cohort Study comprendente 5584 carcinomi invasivi dell'ovaio, il fumo di sigaretta si associava ad un aumentato rischio di tumori mucinosi (RR = 1.26, 95% CI= 1.08-1.46) e ad un diminuito rischio di tumori a cellule chiare (RR= 0.72; 95% CI = 0.55-0.94) [83]. L'eterogenea associazione dei fattori di rischio con i diversi istotipi sottolinea l'importanza di condurre studi etiologici distinti per le differenti varianti istologiche di carcinoma ovarico.

L'attività fisica sembra dare un qualche beneficio, che e' indipendente dal tipo istologico [81]. Una metanalisi del 2007 dimostrava un RR di 0.81 (95% CI= 0.72-0.92) per le donne piu' attive rispetto a quelle meno attive [84]. Tuttavia i dati in letteratura sono insufficienti per trarre conclusioni certe [81].

La valutazione di 13 studi caso-controllo dell'Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC) ha dimostrato che una storia clinica di malattia infiammatoria pelvica (pelvic inflammatory disease, PID) aumentava il rischio di tumore ovarico borderline (OR = 1.32, 95% CI= 1.10, 1.58) e che donne con almeno due episodi di PID avevano un rischio doppio di insorgenza questa neoplasia (OR = 2.14, 95% CI= 1.08, 4.24) [85]. Non e' emersa alcuna associazione tra PID e incidenza complessiva di carcinoma ovarico (OR = 0.99, 95% CI=0.83-1.19), ma' e' stato riscontrato un aumento non statisticamente significativo del rischio di carcinomi sierosi di basso grado (OR = 1.48, 95% CI= 0.92, 2.38). Un altro ampio studio prospettico dell'OCAC ha evidenziato che donne che assumevano aspirina per almeno sei giorni alla settimana avevano un 10% di riduzione del rischio rispetto a quelle che non assumevano o assumevano meno frequentemente questo farmaco (RR = 0.90, 95% CI = 0.82-1.00). [86]

L'analisi cumulativa di 15 studi epidemiologici dell'OCAC ha inoltre evidenziato che una storia di diabete (HR = 1.12; 95% CI = 1.01-1.25), l'uso dei beta-bloccanti (HR = 1.20; 95% CI = 1.03-1.40), l'uso degli antidiabetici orali (HR = 1.28; 95% CI = 1.05-1.55), l'uso dell'insulina (HR = 1.63; 95% CI = 1.20-2.20) aumentavano il rischio di morte nelle donne con carcinoma ovarico, mentre l'impiego dei diuretici riduceva la mortalità nelle stesse pazienti (HR = 0.71; 95% CI = 0.53-0.94) [87]

Va tenuto presente che una trombosi profonda e' un reperto relativamente frequente in pazienti con carcinoma ovarico alla diagnosi, soprattutto in quelle con elevati livelli di dimero-D e con istotipo a cellule chiare [88]

Molti autori hanno riportato un aumentata incidenza di tumori ovarici e endometrioidi e a cellule chiare in donne con endometriosi e soprattutto in quelle con una storia clinica di lunga durata (>10 anni) e diagnosi prima dei 30 anni di età [4-7]. La trasformazione maligna dell'endometriosi e' un evento non comune, che si verifica nello 0.7-2.5% dei casi, ma quando avviene, interessa di solito l'ovaio.

Un recente studio di coorte danese, che ha analizzato 45,790 pazienti con diagnosi clinica di endometriosi tra il 1977 e il 2012, ha riportato che queste donne avevano un SIR (standardized incidence ratio) di 1.34 (95% CI=1.16-1.55) di sviluppare questa neoplasia [8]. Il rischio era particolarmente elevato per gli istotipi endometrioidi (SIR = 1.64; 95% CI=1.09-2.37) e a cellule chiare (SIR= 3.64; 95% CI= 2.36-5.38).

Studi patologici hanno dimostrato un continuum morfologico di lesioni sequenziali dall'epitelio normale della cisti endometrioidica all'endometriosi atipica e infine al carcinoma invasivo. Il carcinoma

endometriode ha mutazioni di CTNNB1 nel 16-53.3%, di PTEN nel 14-20%, e di ARID1A nel 30-55% dei casi, rispettivamente, mentre il carcinoma a cellule chiare ha mutazioni di PIK3CA nel 20-40% e di ARID1A nel 15-75% dei casi, rispettivamente [8, 10]. L'endometriosi atipica e le neoplasie ovariche associate all'endometriosi hanno in comune alcune alterazioni molecolari, quali le mutazioni di PTEN e di ARID1A e l'iperpressione di Hepatocyte nuclear factor 1b (HNF-1b). Le mutazioni di ARID1A sono state riscontrate nel carcinoma a cellule chiare e nelle aree di endometriosi atipica contigue, ma non nelle lesioni endometriosiche a distanza.

#### 4. Fattori prognostici

Lo stadio di malattia alla diagnosi è il fattore prognostico principale nel tumore ovarico.

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

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

Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati, III e IV. [89]

#### 4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono [90]:

- Grado di differenziazione: il grado istologico è il fattore prognostico più importante nello stadio I;
- Sottostadio (con particolare attenzione alla rottura, soprattutto pre-operatoria, della cisti);
- Età del paziente;
- Sottotipo istologico (indifferenziato → prognosi peggiore);
- Crescita extracapsulare;
- Ascite.

##### Meno importanti :

- Presenza di strette aderenze, dimensioni tumorali, ploidia del DNA, performance status.

Sulla base di questi dati, è possibile identificare due classi di pazienti a diverso rischio di recidiva per gli stadi iniziali del tumore epiteliale ovarico:

##### PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)

- Stadio I A- IB grado 1.

(Sopravvivenza a 5 anni > 90 %).

##### PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO (a prognosi intermedia)

I A-IB grado 2

**IC G1**

(Sopravvivenza a 5 anni 70-80%)

**PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)**

IA o IB grado 3

IC grado 2-3

Tutti gli stadi II

L'istologia a cellule chiare o indifferenziata

(sopravvivenza a 5 anni → 50-60 %)

La valutazione retrospettiva di 429 pazienti sottoposte a chirurgia primaria con o senza chemioterapia adiuvante per carcinoma ovarico in stadio iniziale ha dimostrato che l'età alla diagnosi è un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza (HR= 1.68, 95% CI 1.14-2.47) [91]

In uno studio retrospettivo condotto su 95 pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale ad alto rischio, il livello di CA 125 al termine dei sei cicli di chemioterapia adiuvante con taxolo + carboplatino è risultato essere un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da progressione. A 5 anni, che era 83.3 % nelle pazienti con CA125 sierico < 12 u/ml versus 37.5% in quelle con valori antigenici più elevati (hazards ratio [92]=10.567; p<0.001). [93]

È fondamentale l'esecuzione di un'appropriata procedura chirurgica stadiativa per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e per una definizione prognostica adeguata.

Recenti studi hanno suggerito che l'espressione di alcuni microRNA (mi-RNA) ha una rilevanza prognostica in questo setting clinico. In particolare, il miR-200c sembra essere un predittore indipendente di recidiva nella malattia in I stadio. [94].

## 4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- L'istotipo mucinoso, nella maggior parte dei casi la diagnosi è posta in stadio iniziale (stadio Ia ); nei casi però di malattia in stadio avanzato spesso questo istotipo è associato a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino [95];
- Istotipo a cellule chiare, rappresenta meno del 5% delle neoplasie ovariche maligne ed è caratterizzato da una diagnosi in stadio iniziale, da una ridotta sensibilità ai trattamenti con platino ed una prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico;
- Residuo di malattia dopo chirurgia primaria (debulking subottimale)[96];
- Livelli sierici di CA125. Dopo exeresi chirurgica radicale la emivita del CA125 è di circa sei giorni.

La persistenza di livelli superiori la norma nei successivi 20 giorni è riconosciuta come fattore prognostico negativo. Notevole rilevanza clinica riveste anche il tempo di normalizzazione dei livelli sierici in corso di chemioterapia di I linea. Un incremento del tempo alla progressione è stato osservato nelle pazienti con rapida riduzione del CA125 in corso di terapia. [97] Tra le pazienti in risposta completa e valori nei limiti di norma di CA125, quelle con valori i più bassi di nadir più bassi hanno una prognosi migliore. [98]

In uno studio condotto nell'Illinois su 351 pazienti con carcinoma ovarico, non è stata trovata alcuna differenza razziale nella distribuzione per stadio alla diagnosi o in altre caratteristiche tumorali. Tuttavia, dopo correzione per le comuni variabili prognostiche, l'HR per il rischio di morte da carcinoma ovarico era 2.2 nelle donne di colore rispetto alle bianche, il che può essere in gran parte attribuito a cause sociali. [99]

Nelle donne con carcinoma ovarico avanzato, la presenza di linfonodi cardio-frenici positivi all'imaging radiologico ( che si riscontra in circa il 60% dei casi) ha un impatto prognostico negativo sulla sopravvivenza libera da progressione e sulla sopravvivenza globale delle pazienti citoridotte in maniera completa, ma non di quelle con malattia residua macroscopica. L'asportazione di questi linfonodi non sembra modificare l'outcome clinico. [100]

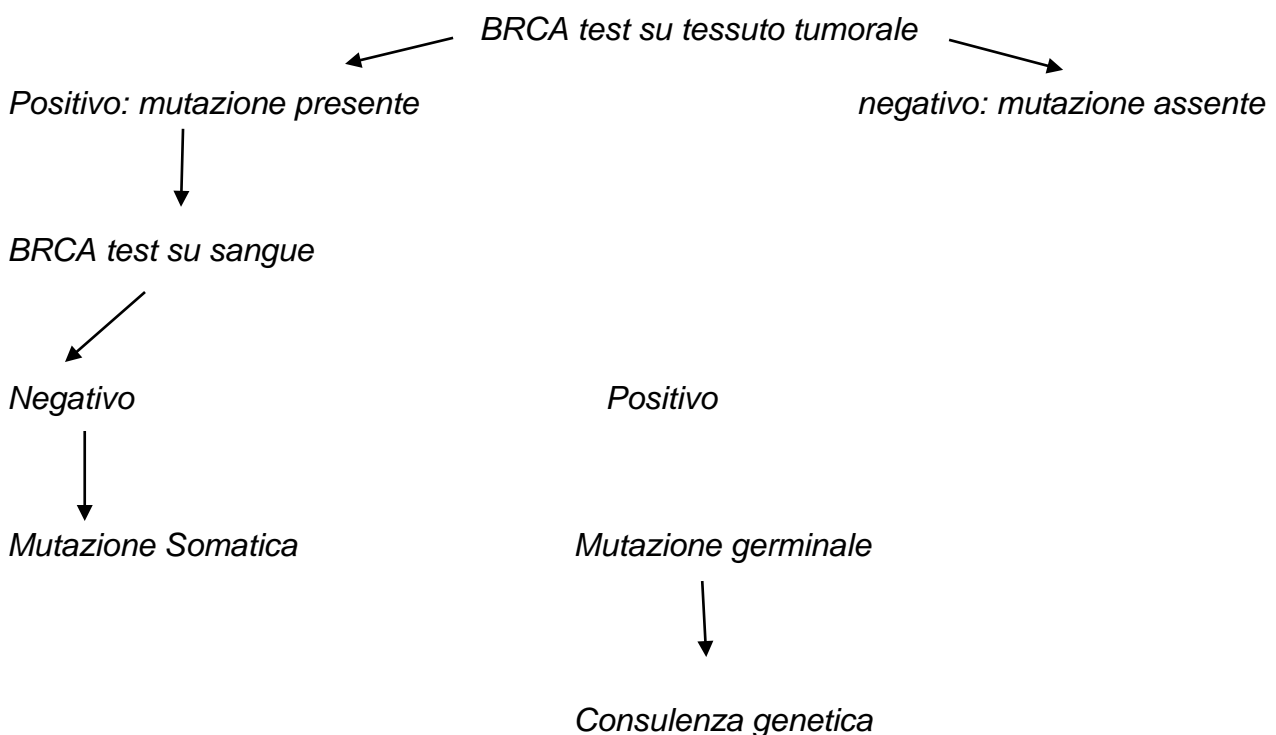
Secondo un recente studio, l' iponatriemia preoperatoria e' associata ad una prognosi sfavorevole [101]  
 La perdita di funzione del BRCA1 e BRCA2 per mutazione germinale patogenetica sopprime il meccanismo della ricombinazione omologa e causa la sindrome del carcinoma mammario ed ovarico ereditario, caratterizzata da un aumentato rischio nell' arco della vita di carcinoma della mammella (40-80%) e dell' ovaio (11-40%) [103] La prevalenza di mutazioni germinali di BRCA nella popolazione generale di donne con carcinoma ovarico e' ritenuta essere intorno al 14% [50], ma questo valore e' in realta' sottostimato soprattutto in quelle con carcinoma sieroso di alto grado [104] L' analisi di 1001 donne con carcinoma nonmucinoso dell' ovaio incluse in uno studio caso- controllo australiano ha evidenziato mutazioni germinali di BRCA nel 14.1% delle pazienti complessive, nel 6.3% di quelle con istologia a cellule chiare , nell' 8.4% di quelle con istologia endometrioidale, nel 16.6% di quelle con istologia sierosa, e nel 17.1% di quelle con carcinoma sieroso di alto grado [49] In funzione dell' età, mutazioni di BRCA germinale sono state trovate nel 15.6% delle donne  $\leq 40$  anni , nel 24.2% di quelle tra 41 e 50 anni , nel 17.1% di quelle tra 51 e 60 anni, e nell' 8.3% di quelle  $\geq 61$  anni. E' degno di nota che il 44% delle donne mutate non avevano storia familiare di carcinoma della mammella o dell' ovaio.

Le BRCA- mutate con carcinoma ovarico hanno una prognosi migliore delle donne con carcinoma ovarico non ereditario [106, 107]

Secondo un recente studio Israeliano, il vantaggio in sopravvivenza osservato nelle pazienti BRCA mutate rispetto alle quelle non mutate sembra ridursi con il tempo ( sopravvivenza a 5 anni= 46.7% versus 36.2%,  $p = 0.0004$ ; sopravvivenza a 15 anni= 22.3% versus 21.8,  $p = 0.04$ ). [108]

Tutte le pazienti con carcinoma ovarico, non mucinoso e non borderlie, devono essere testate per la ricerca della mutazione BRCA alla diagnosi di malattia.

Il test BRCA puo' essere eseguito sia sul sangue periferico sia sul tessuto neoplastico, evidenziando in questo caso sia le varianti ereditarie sia le varianti acquisite per mutazione somatica. In presenza di un test positivo sul tumore , va sempre eseguito il test genetico su un campione di sangue per distinguere le mutazioni germline, che rendono necessario il consueing ed test genetico nei familiari , da quelle somatiche [109]



Il deficit di ricombinazione omologa (HRD) e' stato osservato non soltanto nelle pazienti con carcinoma ovarico con mutazioni germline o somatica di *BRCA1* o *BRCA2*, ma anche in quelle con silenziamento epigenetico di *BRCA1*, o perdita di funzione di altri geni, quali *RAD51*, ataxia telangiectasia mutated protein (*ATM*), ataxia telangiectasia mutated, *RAD3* related-protein (*ATR*), *PALB2*, geni del Fanconi Anemia Complementation Group [*FANC*], *EMSY*, *BARD*, *BRIP*, ect) [110-115]

Queste pazienti hanno un fenotipo "BRCAness" che e' simile a quello delle pazienti con mutazioni germinali di *BRCA1* o *BRCA2*, e comprende istologia sierosa, elevate percentuali di risposta alla prima e alle successive linee di terapia a base di platino, lunghi intervalli di tempo tra le recidive, e migliore OS [49, 116-118] La presenza di un tale profilo BRCAness identifica un sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico sporadico a prognosi migliore, e con una ottima responsività al platino e agli agenti PARP inibitori. [119] Lo studio di fase II ARIEL2 ha esaminato un algoritmo basato sulla stato mutazionale del BRCA e sulla perdita di eterozigosità (genome-wide loss of heterozygosity [120]) per predire la sensibilità al PARP inibitore rucaparib in una serie di 206 pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile, sieroso o endometrioidale di alto grado. Le percentuali di risposta al rucaparib (600 mg due volte al giorno) erano 69% per i tumori *BRCA*-mutati, 39% per i tumori con *BRCA* wild-type ed elevata LOH e 11% per i tumori con *BRCA* wild-type e bassa LOH ( $p < 0.0001$ ) [121].

Nello studio randomizzato ARIEL 3, che ha arruolato 564 donne con carcinoma ovarico di alto grado platino-sensibile in risposta completa o parziale all'ultimo regime a base di platino, il trattamento di mantenimento con rucaparib migliorava significativamente la PFS rispetto al placebo sia nelle pazienti con *BRCA* mutato (16.6 versus 5 mesi, HR= 0.23, 95%CI=0.16-0.34) sia in quelle con deficit di ricombinazione omologa (*BRCA* mutato o *BRCA* wild-type e LOH) (13.6 versus 5.4 mesi, HR= 0.32, 95% CI =0.24-0.42), sia nell'intera popolazione (10.8 versus 5.4 mesi, HR= 0.36, 95%CI =0.30-0.45) incluse le pazienti LOH negative [122]

Similmente, un recente studio di fase 3, che ha randomizzato 553 donne con carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile a ricevere niraparib (300 mg) o placebo una volta al giorno come terapia di mantenimento, ha raggruppato le pazienti in base alla presenza o assenza di mutazioni germinali di *BRCA* (coorte g*BRCA* e coorte non-g*BRCA*) e allo stato di HDR valutato con test Next-generation sequencing (NGS) su DNA estratto da tessuto tumorale (Myriad myChoice™.HRD). [92]

L'instabilità genomica è stata determinata misurando tre cicatrici genomiche (LOH, telomeric allelic imbalance and larger-scale state). Il niraparib si associava ad una miglior sopravvivenza mediana libera da progressione in tutti i sottogruppi, con un beneficio maggiore nella coorte g*BRCA* (21.0 versus 5.5 mesi, HR= 0.27; 95%CI= 0.17 -0.41) rispetto sia alla coorte non-g*BRCA* con HRD (12.9 versus 3.8 mesi, HR=, 0.38; 95%CI=0.24 - 0.59) sia all'intera coorte non-g*BRCA* (9.3 versus 3.9 mesi, HR= 0.45; 95% CI= 0.34 - 0.61).

I carcinomi ovarici in donne con mutazione di *BRCA* germinale hanno un piu' alto carico mutazionale ed un maggior numero di neoantigeni che stimolano il reclutamento di linfociti infiltranti il tumore (tumor infiltrating lymphocytes, TIL).[123-125] Questi tumori mostrano un aumentato numero di CD3+ e CD8+ TIL ed elevata espressione di PD-1 e PD-L1, e potrebbero pertanto rappresentare un sottogruppo di neoplasie particolarmente sensibile al trattamento con inibitori dei check-point immunitari da soli o in combinazione con i PARP inibitori e/o la chemioterapia

Uno studio di coorte del gruppo MITO ha identificato 35 miRNA predittivi del rischio di progressione o recidiva e li ha utilizzati per creare un modello prognostico detto MiROvaR. Questo test si e' rivelato capace di classificare le pazienti in un gruppo ad alto rischio di recidiva (89 pazienti; PFS mediana = 18 mesi) ed un gruppo a basso rischio ((90 pazienti; PFS mediana= 38 mesi, HR= 1.85, 95% CI=1.29-2.64), Il MiROvaR merita di essere ulteriormente studiato [102].

Una elevata espressione della superossido dismutasi mitocondriale, enzima coinvolto nella rimozione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) indotte dalla chemioterapia e nel mantenimento della funzione mitocondriale, e' un fattore prognostico sfavorevole nei carcinomi endometrioidi e nei carcinomi a cellule chiare dell'ovaio associati a endometriosi. [126]

Il microambiente tumorale peritoneale gioca un ruolo fondamentale nella progressione e nella diffusione del carcinoma ovarico, ed una sua miglior conoscenza potrebbe essere di grande ausilio per la definizione di

future strategie terapeutiche [127] Ad esempio, gli adipociti omentali rilasciano citochine e adipochine che contribuiscono all' homing, all' invasione e alla metastatizzazione delle cellule neoplastiche . Inoltre l' interazione tra cellule neoplastiche ed macrofagi associati al tumore (*Tumor- associated macrophage* , TAM) stimola la secrezione di metalloproteinasi (*matrix metalloprotease*,MMP), dell' attivatore plasmatico del plasminogeno di tipo urokinasico ( *urokinase- type plasminogen activator*) (uPA), del recettore di uPA (uPAR), e della prostaglandina E2, che a loro volta facilitano la migrazione e l' invasione delle cellule neoplastiche attraverso l' attivazione dell' NFkB [128, 129] L' aumentata concentrazione di TAM nel microambiente peritoneale esercita inoltre un effetto immunosoppressivo sui linfociti T, sulle cellule dendritiche e sulle cellule natural killer (NK), favorisce l' insorgenza di chemioresistenza, e riduce la sensibilità agli agenti anti -VEGF [130-133] La meta-analisi di 12 studi retrospettivi di coorte comprendenti 3346 casi di carcinoma ovarico ha dimostrato che un elevato rapporto linfociti /monociti prima del trattamento correla positivamente sia con la sopravvivenza libera da progressione ( HR= 1.70, 95%CI= 1.49-1.94,  $p<0.001$ ) sia con la sopravvivenza globale (HR= 1.85, 95% CI= 1.50-2.28,  $p<0.001$ ). L' effetto prognostico favorevole di questa variabile e' ancora piu' evidente nelle donne al di sotto dei 55 anni. L' invecchiamento e' caratterizzato da un progresivo incremento sia processi flogistici cronici subclinici sia delle malattie infiammatorie croniche, e questo potrebbe ridurre l' effetto positivo di un elevato rapporto linfociti-monociti [134]. Il fatto che in uno studio condotto su pazienti con melanoma metastatico, i soggetti piu' anziani sembrano rispondere meglio al pembrolizumab, e' in accordo con queste osservazioni. [135]

Anche fattori legati allo stile di vita potrebbero influenzare la sopravvivenza nel carcinoma ovarico. L' analisi cumulativa di 13 studi ha dimostrato che la combinazione prima della diagnosi di sovrappeso/obesità, abitudine tabagica e inattività fisica aumenta del 37% il rischio di morte rispetto a donne normopeso, che non hanno mai fumato e che sono fisicamente attive (HR = 1.37; 95% CI 1.10-1.70). [136].

## [137]5. Classificazione istopatologica

Le neoplasie ovariche possono derivare dall'epitelio celomatico di superficie di derivazione Mulleriana, dai follicoli e dallo stroma corticale ed infine dagli ovociti. Attualmente è raccomandata una terminologia comune che fa riferimento al sistema classificativo riformulato nel 2002 dalla WHO (World Health Organization) che prevede la differenziazione fra tumori ovarici primitivi e secondari. I primitivi originano dai tre elementi che costituiscono l'ovaio: l'epitelio di superficie, che a sua volta deriva embriologicamente dai dotti mulleriani, lo stroma ovarico e i cordoni sessuali, e le cellule germinali che migrano all'ovaio dal sacco vitellino e che sono totipotenti. I tumori secondari sono quelli che metastatizzano all'ovaio da neoplasie primarie extraovariche. In questa categoria vanno compresi anche i tumori che si estendono alle ovaie direttamente da organi adiacenti.

## 6. Screening

Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce. In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del Ca125. E' noto però quanto sia limitato il valore predittivo di queste indagini: il valore predittivo positivo del CA125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa alla valutazione ecografica della pelvi. E' per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale. [138]

Un recente trial multicentrico statunitense ha reclutato 78.216 donne di età' compresa tra 55 e 74 anni, che sono state randomizzate in un gruppo sottoposto a screening annuale con dosaggio del CA125 per 6 anni e



con ecografia transvaginale per 4 anni ed in un gruppo di controllo non sottoposto a screening. Dopo un follow-up superiore a 13 anni, e' stato diagnosticato un carcinoma ovarico in 212 donne sottoposte a screening e in 176 donne di controllo con un rischio relativo di 1.21 (IC 95% = 0.99-1.54). Le morti per carcinoma ovarico sono state 118 nelle prime e 100 nelle seconde, con un rischio relativo di 1.18 (IC 95%= 0.91-1.54). Delle 3285 donne sottoposte a chirurgia per un esame falso positivo, 166 hanno avuto almeno una complicanza grave. Secondo questo studio, pertanto, lo screening del carcinoma ovarico basato sul CA125 e sulla ecografia trans-vaginale non riduce la mortalità per questa neoplasia nella popolazione generale, e può causare inoltre una incidenza non trascurabile di morbidità iatrogena per interventi chirurgici non necessari. [139]

Le misurazioni seriate nel tempo del CA 125 sono piu' affidabili di un singolo valore dell'antigene al di sopra di un valore di cut-off nello screening del carcinoma ovarico. [140] Dalla curva di regressione lineare del log CA 125, può essere calcolato con un particolare algoritmo il rischio di carcinoma ovarico (risk of ovarian cancer [141]). Molto interessante è lo studio randomizzato inglese denominato United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), che ha randomizzato 202 638 donne in postmenopausa a sottoporsi a nessuno screening ovvero a screening annuale con dosaggio del CA 125 interpretato secondo l' algoritmo ROC con il ricorso all' ecografia trans-vaginale come esame di secondo livello (screening multimodale) ovvero a screening annuale con la sola ecografia trans-vaginale (screening ultrasonografico).

L' analisi primaria ha evidenziato una riduzione di mortalità tra 0 e 14 anni, tra 0 e 7 anni e tra 7 e 14 anni, rispettivamente, del 15%, dell' 8% e del 23%, con lo screening multimodale, e dell' 11%, del 2% e del 21% con lo screening ultrasonografico. Una analisi prepianificata ha mostrato che, dopo l' esclusione dei casi prevalenti, vi era una riduzione significativa dei decessi da carcinoma ovarico nelle donne sottoposte a screening multimodale rispetto a quello non sottoposte ad alcun screening (0-14 anni, 20%; , 0-7 anni, 8%; 7-14 anni, 28%, p=0.021). Tuttavia un piu' lungo follow-up e' necessario prima di trarre conclusioni definitive sull' efficacia dello screening del carcinoma ovarico. [142, 143].

L'obiettivo primario dello studio e' valutare l'impatto dello screening sulla mortalità da carcinoma ovarico. [142]

Secondo un recente studio, il dosaggio combinato di sei biomarcatori, la leptina, la prolattina, la osteopontina, l'insulin-like growth factor II (IGF-II), il macrophage inhibitory factor (MIF) e il CA125 avrebbe una sensibilità del 95.3% ed una specificità del 99.4% per il carcinoma ovarico, assai superiore a quella del Ca125 da solo. Il dosaggio di questo panel di antigeni (OVALiFE test) dovrebbe essere valutato nello screening di pazienti ad alto rischio per questa neoplasia, quali ad esempio quelle con familiarità positiva per carcinoma ovarico o per carcinoma mammario, specie se al di sotto di 50 anni, o quelle portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 o BRCA2 o appartenenti a famiglie con sindrome di Lynch 2. [144]

Le nuove biotecnologie, in particolare la spettroscopia di massa, hanno permesso di individuare il pattern proteomico nel siero che discrimina la patologia ovarica neoplastica da quella benigna, con tests riproducibili e sensibili.

La completa validazione di tali procedure laboratoristiche insieme alle classiche indagini di screening potrà, in futuro, consentire forse di formulare diagnosi in fasi più precoci con migliori risultati in termini terapeutici e prognostici.

I futuri lavori dovranno tener conto delle nuove teorie sulla patogenesi del carcinoma ovarico e sulle sempre maggiori evidenze di una origine extra-ovarica di questa neoplasia.

Al momento nessuno screening e' raccomandato per la prevenzione primaria del carcinoma ovarico, neanche nella pazienti ad alto rischio (BRCA mutate).

## 7. Diagnosi e stadiazione

### 7.1 Inquadramento diagnostico

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

Nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzia:

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

Si rendono necessarie ulteriori indagini quali principalmente:

- L'accurata raccolta dei dati anamnestici;
- Ecografia transvaginale eventualmente associata alla ecografia dell'addome superiore; dosaggio dei marcatori sierici (CA125 e HE-4 eventualmente associato al dosaggio del CEA e del CA 19.9 per escludere eventuale patologia gastroenterica).

Se il sospetto clinico è confermato la paziente deve essere sottoposta ad intervento chirurgico previa esecuzione dell'RxTorace. Altri esami quali la TC addome-pelvi con mezzo di contrasto, pur non essendo indispensabili, possono completare la valutazione preoperatoria della malattia potendo dare indicazioni sulle difficoltà tecniche che il chirurgo si troverà ad affrontare nel corso dell'intervento (interessamento del retroperitoneo, del diaframma ecc).

La PET/TC sembra rappresentare una tecnica di imaging più accurata della TC solo nella stadiazione prechirurgica e nella pianificazione terapeutica del carcinoma ovarico in casi in cui sia dubbia la valutazione della citoreducibilità. [144]

In un recente lavoro Italiano, la PET/TC ha dimostrato una sensibilità ed una specificità del 78% e 68%, rispettivamente, nella stadiazione pre-operatoria di questa neoplasia. L'integrazione della PET/TC con la laparoscopia potrebbe essere utile per identificare le pazienti con più elevata probabilità di citoreduzione chirurgica primaria ottimale. [145]

In caso di dubbio clinico di infiltrazione degli organi contigui o di secondarietà della lesione ovarica (T. di Krukenberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici quali una rettoscopia, una cistoscopia o una gastroscopia.

La diagnosi differenziale del carcinoma ovarico da neoplasie benigne del tratto genitale e da altre malattie, neoplastiche e non, del tratto gastrointestinale o addominale può rivelarsi alquanto complessa. Un nuovo antigene tumorale sierico, detto *Human epididymal secretory protein* (HE4), sembra offrire promettenti risultati nella diagnosi differenziale delle tumefazioni annessiali. [146, 147] Questo marcatore sembra avere una sensibilità per il carcinoma ovarico superiore a quella del Ca125 soprattutto nelle stadi iniziali. Sono auspicabili studi prospettici multicentrici che valutino l'utilità del dosaggio di HE4 in aggiunta a quello del CA 125 nella diagnostica delle masse pelviche.

Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie). [148] La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi che alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione anatomica della malattia.

Un up-date dello studio clinico randomizzato ACTION con un follow-up mediano di 10.1 anni ha confermato l'importanza della stadiazione chirurgica intensiva nel carcinoma ovarico apparentemente iniziale. [149]



Secondo l'analisi Cochrane di 5 studi randomizzati arruolanti complessivamente 1277 pazienti con carcinoma ovarico iniziale, vi è una forte evidenza che una stadiazione chirurgica ottimale possa identificare soggetti con scarso o nessun beneficio dall'aggiunta di una chemioterapia adiuvante. [150]

## 7.2 Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- **Stadio I:** Tumore limitato alle ovaie.  
Stadio IA Tumore limitato ad un ovaio (capsula integra) o ad una tuba di falloppio; assenza di tumore sulla superficie dell' ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale  
Stadio IB :Tumore limitato ad entrambe le ovaie ( capsule integra) o a entrambe le tube di falloppio; assenza di tumore sulla superficie delle ovaio o delle tube di falloppio; assenza di cellule maligne nel ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.  
Stadio IC Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di falloppio , con una dei seguenti caratteristiche ;  
IC1- Rottura intraoperatoria ( spilling) della capsula  
IC2. Capsula rotta prima dell' intervento o presenza di tumore sulla superficie dell' ovaio e/a della tuba  
IC3. Cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.
- **Stadio II:** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie e/o le tube con estensione pelvica o carcinoma peritoneale primitivo Tumore.  
Stadio IIA Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube e/o alle ovaie .  
Stadio IIB Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali .
- **Stadio III:** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube, o carcinoma peritoneale primitivo, con diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo
- fuori dalla pelvi e/o metastasi ai linfonodi retro-peritoneali
- IIIA1. Soltanto linfonodi retro-peritoneali positivi (dimostrati citologicamente o istologicamente)
- IIIA1(i) Metastasi con diametro massimo fino a 1 cm
- IIIA1(ii) . Metastasi con diametro massimo maggiore di 1 cm
- IIIA2: Metastasi peritoneali microscopiche extra-pelviche, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali
- IIIB . Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali.
- IIIC. Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo superiore a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali (inclusa l' estensione del tumore alla capsula del fegato e della milza ,senza interessamento parenchimale dell' uno o dell' altro organo)
- **Stadio IV:** Metastasi a distanze, con esclusione delle metastasi peritoneali
- Stadio IVA: Diffusione pleurica con citologia positiva
- Stadio IVB. Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale) Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases  
[151]

Alcuni autori classificano in II stadio un carcinoma ovarico in I stadio patologico che presenta estese aderenze, anche se le linee guida FIGO su questo argomento non sono chiare e i dati in letteratura sono molto scarsi. Tuttavia, un recente studio retrospettivo suggerisce di non sovrastadiare queste pazienti. Infatti, la sopravvivenza a 5 anni era significativamente migliore nelle donne con stadio I con estese adenze rispetto a quella delle donne con diffusione pelvica extra-ovarica di malattia (II stadio patologico). [152]

## 8. Terapia chirurgica

### 8.1 Terapia chirurgica: citoriduzione chirurgica primaria

L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia.

La chirurgia del carcinoma ovarico è essenzialmente una chirurgia laparotomica; la tecnica laparoscopica può trovare una sua recente applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoriducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo che in caso di inoperabilità della paziente, le consenta un precoce inizio del trattamento chemioterapico [153, 154].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In caso di diagnosi di neoplasia ovarica maligna si dovrebbe prendere in considerazione una stadiazione chirurgica intensiva [149]	<b>Positiva forte</b>
B	Nel caso in cui lo stadio di malattia venisse valutato dopo interventi incompleti, spesso consistenti nella semplice asportazione degli annessi, può essere presa in considerazione una ristadiatione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia	<b>Positiva debole</b>
B	La tecnica laparoscopica può essere presa in considerazione, in mani esperte ed in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale.	<b>Positiva debole</b>
A	La procedura di "second look" nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi non deve essere presa in considerazione	<b>Negativa forte</b>

### 8.2 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico I-II stadio

L'obiettivo della chirurgia negli stadi iniziali è quello di ottenere la massima citoriduzione di tutta la malattia pelvica e di valutare eventuali localizzazioni occulte nell'alto addome e nel retroperitoneo (stadiazione).

La laparotomia mediana è raccomandata per la gestione chirurgica del carcinoma ovarico allo stadio iniziale. Gli apparenti stadi iniziali possono anche essere operati per via laparoscopica a patto che l'esperienza del ginecologo oncologo consenta l'effettuazione di un'adeguata stadiazione chirurgica [148]. La rottura di un tumore integro al momento della resezione o dell'estrazione dall'addome con conseguente disseminazione di cellule tumorali dovrebbe essere evitata.

Le procedure di stadiazione devono comprendere secondo quanto previsto dalla FIGO Cancer Committee:

- Isterectomia totale e annessiectomia bilaterale;
- Omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente) o totale se l'omento è sede di lesioni sospette;
- In assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi di impianto di neoplasia per caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere)
- E' raccomandata l'esecuzione della linfadenectomia pelvica bilaterale e della linfadenectomia paraaortica fino al livello della vena renale sinistra (ad eccezione degli adenocarcinomi mucinosi di tipo espansivo allo stadio I)
- Appendicectomia, soprattutto se l'appendice è macroscopicamente coinvolta o l'istotipo della lesione è mucinoso. La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non è necessaria se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.
- E' raccomandato il campionamento del fluido peritoneale o del lavaggio peritoneale per la citologia prima della manipolazione del tumore.

La disponibilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore può consentire di completare la valutazione e stadiazione chirurgica al momento della prima chirurgia. E' noto che l'esame istologico estemporaneo al congelatore può non essere accurato e che l'esame istologico definitivo rimane il gold standard per la diagnosi.

In mancanza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore o in caso di diagnosi non conclusiva è da preferire l'intervento chirurgico in due tempi.

La chirurgia per la preservazione della fertilità (annessiectomia unilaterale) dovrebbe essere offerta a selezionate pazienti in premenopausa che manifestino il desiderio di conservare la fertilità.

La discussione sulla preservazione della fertilità deve essere documentata nella cartella clinica della paziente. La decisione definitiva può essere presa dopo chirurgia di stadiazione basandosi sul grado e sullo stadio finale: la preservazione della fertilità è accettata in caso di carcinoma sieroso di alto grado stadio 1A o 1C1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA-IC, endometrioide IA-IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA-IC, cellule chiare IA; gli altri sottostadi del primo stadio FIGO oppure differenti istotipi sono soggetti a decisione individuale. L'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero può essere considerata in pazienti giovani selezionate, con carcinomi a basso rischio invasivo ad apparente stadio 1B e con biopsia endometriale negativa, tenendo presente che non è da considerarsi come trattamento standard essendoci poche evidenze a supporto di questa gestione[155]

È sconsigliata la biopsia a cuneo dell'ovaio contro laterale macroscopicamente sano, per il rischio di indurre una sterilità su base meccanica.

La ristadiatione laparoscopica è una tecnica accettabile se eseguita da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme. Quando il carcinoma sia una diagnosi incidentale alla chirurgia per una sospetta condizione benigna, la seconda procedura chirurgica è necessaria quando la paziente non sia stata stadiata appropriatamente.

<b>Qualità dell'evidenza SIGN</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
B	Nelle pazienti con malattia in stadio iniziale la chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione in associazione ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale.	<b>Positiva forte</b>
B	La ristadiatione laparoscopica dovrebbe essere presa in considerazione solo se eseguibile da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme.	<b>Positiva forte</b>
C	La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non dovrebbe essere presa in considerazione se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.	<b>Negativa debole</b>

**Quesito (PICO):** La chirurgia mini-invasiva è efficace e sicura nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale in stadio iniziale?

Pochi studi hanno studiato l'efficacia e la sicurezza della chirurgia mini-invasiva per il trattamento del carcinoma ovarico epiteliale in stadio precoce (eEOC)

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio pubblicato dalla metanalisi di Bogani et al. nel 2017, che ha confrontato la laparoscopia e l'approccio laparotomico per le procedure di stadiazione negli eEOC, in termini di sopravvivenza e outcome post operatori. Complessivamente, sono stati inclusi 3065 pazienti: 1450 sottoposti a laparoscopia e 1615 sottoposti a stadiazione laparotomica.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- I dati di sopravvivenza globale non sono stati influenzati dalla via chirurgica.
- Le pazienti sottoposte a chirurgia mini-invasiva hanno presentato minore perdita ematica all'intervento, una durata inferiore della degenza ospedaliera e un tasso di complicanze postoperatorie inferiori
- La stadiazione laparoscopica è associata a un tempo più breve alla chemioterapia rispetto alle procedure laparotomiche

Riguardo agli outcome di danno:

I pazienti sottoposti a laparoscopia hanno avuto un tempo operatorio più lungo (ma non statisticamente significativo)

I tassi di upstaging e rottura della cisti erano simili tra i gruppi

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è una discreta evidenza che l'approccio mini-invasivo nella chirurgia degli stadi iniziali presenti benefici prevalenti sui danni.

Il limite della metanalisi è costituito dal basso livello di evidenza degli studi inclusi

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	La chirurgia mini-invasiva appare di pari efficacia e sicurezza rispetto alla chirurgia laparotomica nelle pazienti con carcinoma ovarico epiteliale in stadio iniziale quando condotta in centri di riferimento da ginecologi oncologi esperti	<b>Positiva debole</b>

## Appendice

- La sintassi di ricerca (ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (advanced OR advanced stages) AND (lymphadenectomy OR lymph node dissection) ha condotto a 34 voci bibliografiche.
- 26 voci sono state scartate dal titolo

L'incidenza media riportata in letteratura di metastasi linfonodali nel carcinoma ovarico in stadio iniziale è del 14.2% (range 6.1-29.6%). La linfoadenectomia paraortica è parte della stadiazione chirurgica ed è raccomandata per definire lo stadio della malattia ed eventualmente candidare le pazienti a un trattamento sistemico adiuvante.[158, 159]

Da una recente revisione sistematica della letteratura [160]]uno dei limiti degli studi pubblicati sulla linfoadenectomia è che non è riportata una differenza in base ai diversi istotipi. In considerazione delle recenti acquisizioni che riportano i diversi istotipi di carcinoma ovarico come entità biologiche completamente diverse, sarebbero necessari maggiori dati sull'utilità della linfoadenectomia nelle diverse istologie. L'incidenza di metastasi linfonodali riportata in letteratura in base ai diversi istotipi è di circa il 19% per i carcinomi sierosi di alto grado, 2.7 % per i sierosi di basso grado, 13% endometrioidi, 20.8% per i cellule chiare, 1.7 % nei mucinosi [161]

In tale contesto le raccomandazioni di una delle ultime consensus GCIG sconsigliano di eseguire la linfoadenectomia nelle pazienti con carcinoma ovarico di tipo mucinoso. [162]

### • **STADI AVANZATI**

La chirurgia citoriduttiva di prima istanza è il momento più importante del trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato.

Le procedure da eseguire comprendono sempre:

- L'isterectomia totale extra fasciale con annessectomia bilaterale;
- Omentectomia totale;
- Appendicectomia (solo nei casi mucinosi);
- Asportazione di linfonodi bulky pelvici e aortici;
- Asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

Talvolta, allo scopo di eseguire un trattamento chirurgico adeguato queste pazienti devono essere sottoposte ad asportazione di tratti dell'apparato gastrointestinale (più frequentemente l'intestino) o della milza e del diaframma, spesso coinvolti dalla malattia.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno definitivamente confermato che il residuo tumore post-chirurgico è un fattore prognostico indipendente. [96, 163] La sopravvivenza globale e libera da malattia si correla al residuo tumore post chirurgia primaria. La definizione di citoriduzione ottimale è stata cambiata diverse volte nel corso degli anni, oggi la maggior parte degli autori considera come ottimale una citoriduzione con residuo tumore macroscopicamente assente [163].

La laparotomia mediana è fortemente raccomandata per la gestione del carcinoma ovarico III-IV stadio.

La resezione completa di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico. L'esecuzione di chirurgia incompleta (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere scoraggiata.

La chirurgia primaria è raccomandata in pazienti suscettibili di resezione chirurgica completa con residuo di malattia macroscopicamente assente e con un accettabile tasso di complicanze.

I criteri a sfavore della citoriduzione addominale sono:

- Infiltrazione diffusa e profonda della radice del mesentere
- Carcinomatosi diffusa del piccolo intestino
- Infiltrazione dell'ilo epatico
- Multiple localizzazioni intraparenchimali epatiche di malattia

La valutazione di inoperabilità deve essere fatta in centri esperti di Ginecologia Oncologica e da operatori con adeguata esperienza, infatti alcuni studi hanno dimostrato un'aumento della sopravvivenza e del tasso di citoriduzione primaria nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in centri di riferimento [164]

La malattia metastatica extraaddominale solitamente costituisce una controindicazione alla citoriduzione eccetto in alcuni casi in cui può essere resecata come i linfonodi inguinali o ascellari, linfonodi retrocrurali o pericardici, coinvolgimento focale della pleura parietale, metastasi isolate parenchimali polmonari. Esempi di metastasi intra-addominali parenchimali resecabili: metastasi spleniche, metastasi epatiche della Glissoniana, metastasi segmentali singole epatiche parenchimali in base alla localizzazione. Al contrario, metastasi epatiche centrali o multisegmentali, multiple metastasi polmonari (preferibilmente con diagnosi istologica), metastasi linfonodali non resecabili, e multiple metastasi cerebrali sono considerate non resecabili.

Il rapporto rischio-beneficio è a favore della chirurgia primaria quando:

- Non c'è evidenza di malattia non resecabile
- La resezione completa a zero malattia residua sembra fattibile con un'accettabile morbilità, tenendo in considerazione lo stato della paziente. Le decisioni sono individualizzate e tengono in considerazione multipli parametri quali istotipo e grado, performance status, stato nutrizionale, albuminemia, comorbilità, valutazione oncogeriatrica se fattibile, caratteristiche radiologiche o reperti dopo laparoscopia / laparotomia esplorativa, localizzazione di malattia, numero di anastomosi intestinali.
- Le pazienti accettano potenziali misure supportive come le trasfusioni di sangue o le stomie.
- La linfoadenectomia sistematica pelvica e lombo aortica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa, infatti evidenza un numero di metastasi linfonodale superiore rispetto al campionamento (22% vs 9% secondo un recente studio randomizzato italiano condotto negli stadi apparentemente iniziali di malattia), mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico.
- L'efficacia terapeutica della linfoadenectomia sistematica pelvica e lomboaortica nelle pazienti con linfonodi non clinicamente sospetti e sottoposte a citoriduzione completa intraperitoneale è stata oggetto di uno studio multicentrico internazionale randomizzato (STUDIO LION, NCT00712218) che ha evidenziato come la linfoadenectomia sistematica in pazienti con carcinoma ovarico avanzato e linfonodi clinicamente negativi possa essere omessa in quanto non si traduce in un aumento significativo della sopravvivenza.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	Donne con un sospetto clinico di carcinoma ovarico, dovrebbero essere inviate presso centri di riferimento per il trattamento della patologia ad uno specialista in ginecologia oncologica (ginecologo oncologo con accreditamento oppure o chirurgo competente nella gestione di pazienti con neoplasie ginecologiche maligne, che occupi più del 50 % della sua attività, oppure che abbia completato una fellowship). Dovrebbe essere scoraggiata la chirurgia in centri con scarsi volumi o scarsa qualità chirurgica	Positiva forte



<b>A</b>	La resezione completa di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico. L'esecuzione di chirurgia incompleta (prima chirurgia o chirurgia d'intervallo) deve essere scoraggiata.	<b>Positiva forte</b>
<b>B</b>	La tecnica laparoscopica può trovare applicazione, in mani esperte ed in centri selezionati nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la possibilità di una citoriducibilità ottimale, con un approccio mininvasivo.	<b>Positiva debole</b>
<b>A</b>	La procedura di "second look" (verifica chirurgica in remissione clinica completa al completamento dei 6 cicli chemioterapia di I linea) nelle pazienti che hanno subito un intervento non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, laddove gli esami clinici e strumentali risultino negativi non deve essere presa in considerazione	<b>Negativa forte</b>

**Quesito (PICO):** Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria, la linfadenectomia sistematica è raccomandabile rispetto alla non linfadenectomia in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio pubblicato da Harter, P, et al. nel 2019, studio randomizzato, condotto su 1895 pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio registrati prima dell'intervento e 650 pazienti (34,3%) che hanno soddisfatto i criteri intraoperatori per la randomizzazione.

L'obiettivo di tale studio è la valutazione dell'impatto della linfadenectomia sistematica nelle pazienti in stadio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria e come endpoint di interesse OS, PFS, qualità di vita, e le complicanze.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Nessuna differenza in termini sopravvivenza globale mediana nel gruppo senza linfadenectomia rispetto al gruppo sottoposto a linfadenectomia
- Nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione mediana nel gruppo senza linfadenectomia rispetto al gruppo sottoposto a linfadenectomia
- un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (FACT-O TOI); sebbene vi fossero differenze significative tra i gruppi in alcuni punti come la funzione fisica, il dolore e la neuropatia periferica, tuttavia le differenze in questi punteggi erano inferiori a 10 punti e quindi sono state considerate non clinicamente rilevanti.

Riguardo agli outcome di danno:

- Complicanze postoperatorie gravi si sono verificate più frequentemente nel gruppo linfadenectomia come la laparotomia ripetuta e la mortalità entro 60 giorni dall'intervento.



- L'aggiunta della linfadenectomia ha avuto un effetto significativo sulla durata mediana dell'intervento, aumento della perdita di sangue mediana, la percentuale di pazienti sottoposte a trasfusioni, la percentuale di pazienti con ricovero postoperatorio in un'unità di terapia intensiva o subintensiva, maggiore incidenza di infezioni e linfoceli.

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria, i danni provocati dalla linfadenectomia sistematica possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui benefici.

Il disegno randomizzato, l'analisi di efficacia primaria eseguita nella popolazione "intention to treat" l'effettuazione di analisi di sensibilità per gli outcome critici di efficacia e la rigorosa conduzione dello studio senza gravi violazioni del protocollo, hanno consentito di minimizzare il rischio di *bias*. Per evitare una qualità chirurgica eterogenea come potenziale debolezza dello studio, è stata eseguita una valutazione prospettica di tutti i centri che hanno dovuto dimostrare la propria competenza nell'esecuzione di una linfadenectomia completa prima di essere qualificati per partecipare alla sperimentazione. Di conseguenza, la qualità della chirurgia e il numero di linfonodi resecati erano più alti rispetto ai precedenti studi clinici oncologici ginecologici che analizzavano questo problema.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La linfadenectomia sistematica deve essere omessa nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e senza evidenza di malattia linfonodale alla valutazione pre e intraoperatoria	Negativa forte

## Appendice

- La sintassi di ricerca (ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (advanced OR advanced stages) AND (lymphadenectomy OR lymph node dissection) ha condotto a 106 voci bibliografiche.
- 69 voci sono state scartate dal titolo
- 8 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract

## 8.2 Terapia Chirurgica: chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da citoriduzione chirurgica d'intervallo

Nei casi nei quali non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento, la terapia chirurgica può essere utilizzata in un secondo tempo e successivamente all'inizio del trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica è definita "chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia di intervallo". Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per diminuire il rischio di complicanze perioperatorie.

In passato uno studio randomizzato dell'EORTC aveva concluso che la chirurgia di intervallo praticata in genere dopo 3 cicli di chemioterapia a base di platino era in grado di aumentare la sopravvivenza. [166] Al contrario lo studio GOG 152 non aveva mostrato un vantaggio nel praticare una chirurgia di intervallo nelle pazienti sottoposte a citoriduzione non ottimale, quando la prima valutazione chirurgica era stata effettuata da un ginecologo oncologo con esperienza che aveva effettuato il massimo sforzo chirurgico in prima istanza [167]

In questo contesto sono stati recentemente pubblicati due studi randomizzati di fase III (EORTC-55971 e CHORUS trial) che non evidenziano sostanziali differenze in termini di OS e PFS tra chirurgia primaria e chirurgia di intervallo. Tuttavia i notevoli bias degli studi in oggetto, tra cui principalmente la bassa percentuale di citoriduzioni ottimali riportate nonché l'eterogeneità del background chirurgico dei centri coinvolti, rendono difficile trarre conclusioni definitive. [168, 169]. Il trial dell'EORTC, ha arruolato 718 pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio FIGO IIIc e IV, randomizzate a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia vs chirurgia citoriduttiva primaria seguita da chemioterapia. Non si sono osservati vantaggi aggiuntivi in termini di PFS (12 mesi in entrambi i bracci) ed OS (29 vs 30 mesi) nel gruppo di pazienti trattate con chemioterapia neo-adiuvante in confronto all'approccio standard. [90] L'esito di questi studi suggerisce che in pazienti non citoriducibili in prima istanza possono giovare della chemioterapia neoadiuvante prima della chirurgia. Più recenti sono i risultati del trial CHORUS. [170]. Si tratta di uno studio randomizzato di fase 3, di non inferiorità, condotto in 87 centri tra Regno Unito e Nuova Zelanda in cui sono state arruolate 552 pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV. Le pazienti erano randomizzate a ricevere una chirurgia primaria seguita da chemioterapia (platinumbased) o 3 cicli di chemioterapia primaria, chirurgia d'intervallo e 3 ulteriori cicli di chemioterapia: endpoint primario la sopravvivenza globale. Risultati: nelle pazienti in stadio III e IV la chemioterapia primaria si è dimostrata non inferiore alla chirurgia primaria (24.1 mesi vs 22.6 mesi; HR 0.87 (95% CI 0.72-1.05)

Inoltre una recente metanalisi ha evidenziato come non ci siano evidenze definitive nel determinare se la chirurgia di intervallo migliori o riduca la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoriduzione primaria. La chirurgia di intervallo sembrerebbe mostrare un beneficio solo nelle pazienti in cui la chirurgia primaria non sia stata effettuata da un ginecologo oncologo o sia stata non radicale in prima istanza. [171].

Lo studio italiano SCORPION è uno studio prospettico randomizzato che ha confrontato il ruolo della chirurgia primaria vs. la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo solo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato ad alta disseminazione intra-addominale di malattia valutata con uno score laparoscopico. Lo studio si proponeva di dimostrare la superiorità della NACT rispetto alla chirurgia primaria nelle pazienti con malattia molto avanzata. I risultati riportati dimostrano un vantaggio per la NACT in termini di complicanze peri-operatorie e di qualità di vita [153] ma i dati di sopravvivenza hanno mostrato una non superiorità della chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia primaria. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un altro studio Giapponese di fase III multicentrico prospettico randomizzato su 301 pazienti condotto per confrontare la sopravvivenza nelle pazienti con carcinoma ovarico stadi FIGO III C-IV sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo verso chirurgia primaria. Lo studio non ha dimostrato la non-inferiorità della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia rispetto alla chirurgia primaria in termini di OS.

Per tali motivi, l'approccio chirurgico primario è ancora considerato il trattamento di scelta, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato rischio anestesilogico (ASA) o quando la disseminazione intra-addominale iniziale di malattia è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale.

Purtroppo tutti gli studi hanno bias legati alla dimensione del campione, dalla qualità ed eterogeneità dei centri che effettuano l'intervento chirurgico, per cui la risposta definitiva al quesito si spera venga data dallo studio TRUST (ENGOT-OV 33/AGO-OVAR OP7 NCT02828618) attualmente in corso.

**Quesito:** Nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato IIIC-IV la chirurgia primaria potrebbe essere preso in considerazione in alternativa alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo?

**Descrizione delle evidenze:**

*Gli studi pubblicati*

- EORTC-55971, CHORUS, SCORPION, JCOG0602 13,14,16,17 [168], [169],

*Condotti in termini di:*

- Studi prospettici randomizzati

*Su un campione di:*

- 670 pazienti EORTC-55971
- 552 pazienti CHORUS,
- 300 pazienti SCORPION
- 301 pazienti JCOG0602

*Con criteri di selezione:*

Pazienti con nuova diagnosi di carcinoma ovarico stadio FIGO IIIC-IV

*Aventi come obiettivo la valutazione di:*

Non inferiorità della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo verso la chirurgia primaria (EORTC-55971, CHORUS, JCOG0602), Superiorità per lo studio SCORPION [169],

*Da condurre sugli outcome:*

- OS

*Hanno evidenziato:*

La chirurgia di intervallo non migliora la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoreduzione primaria.

BIAS: Per alcuni studi la numerosità del campione per EORTC-55971 e CHORUS la qualità e l'eterogeneità dei centri dove veniva effettuata la chirurgia e il basso tasso di residuo tumore ottimale.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Negli stadi avanzati, l'approccio chirurgico primario dovrebbe essere preso in considerazione ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato rischio anestesilogico (ASA), o quando la disseminazione tumorale è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale, da parte di un chirurgo esperto	<b>Positiva forte</b>

Appendice

- La sintassi di ricerca ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (advanced OR advanced stages) AND (primary

debulking OR pds) and interval debulking surgery and surgery and (neoadjuvant and chemotherapy OR treatment) ha condotto a 20 voci bibliografiche.

Quesito (PICO): Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato IIIC-IV la chirurgia primaria è raccomandabile rispetto alla chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia di intervallo in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita, e complicanze?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dai seguenti studi:

1. Lo studio EORTC -55971 pubblicato da Vergote I et al. nel 2010, studio randomizzato, condotto su 670 pazienti con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, della tuba e del peritoneo stadi IIIC-IV. L'obiettivo di tale studio era dimostrare che la chemioterapia neoadjuvante seguita da un intervento di debulking dopo 3 cicli non era inferiore alla chirurgia primaria di debulking seguita dalla chemioterapia, e come endpoint di interesse OS, PFS, qualità di vita, e morbidità e mortalità postoperatorie.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Nessuna differenza in termini sopravvivenza globale mediana nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia verso il gruppo sottoposto a chirurgia primaria di debulking.
- Nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione mediana nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia verso il gruppo sottoposto a chirurgia primaria di debulking.
- un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (QLQ-C30 global health scores);
- Dall'analisi multivariata condotta sulle seguenti variabili: residuo tumore dopo intervento chirurgico di debulking primario o ad intervallo, dimensione del tumore prima della randomizzazione, performance status, età, stadio della FIGO, tipo istologico, metodo di biopsia, grado istologico, tipo di trattamento, nazione, i maggiori predittori in termini di sopravvivenza sono stati l'assenza di tumore residuo dopo l'intervento chirurgico, lo stadio IIIC, minore dimensione del tumore prima della randomizzazione, istotipo endometrioidale ed età più giovane.

Riguardo agli outcome di danno:

- Si è osservata un trend verso una maggiore mortalità nelle pazienti sottoposte a chirurgia primaria, come pure di emorragia, infezioni e complicanze venose rispetto al gruppo sottoposto a chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia di intervallo, ma non statisticamente significativi.

Per quanto finora descritto, lo studio conclude che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio stadi III C-IV non ci sono vantaggi significativi della terapia neoadjuvante seguita da chirurgia rispetto la chirurgia primaria di debulking seguita da chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, eventi avversi, qualità della vita o morbidità postoperatoria o mortalità e i danni provocati possano essere giudicati non prevalenti sui benefici.

Benchè il disegno dello studio sia randomizzato lo studio presenta gravi limiti nella conduzione dello studio per cui presenta numerosi bias come la numerosità del campione, la qualità e l'eterogeneità dei centri dove veniva effettuata la chirurgia, il basso tasso di residuo tumore ottimale e il lento trend di arruolamento in centri ad elevato flusso di pazienti con carcinoma ovarico.

2. Lo studio CHORUS pubblicato da Kehoe S. et al. nel 2015, studio randomizzato, condotto su 552 pazienti con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, della tuba e del peritoneo stadi III-IV. L'obiettivo di tale studio era dimostrare che la chemioterapia neoadjuvante seguita da un intervento di debulking dopo 3 cicli non era inferiore alla chirurgia primaria di debulking seguita dalla chemioterapia, e come endpoint di interesse OS, PFS, qualità di vita.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Nessuna differenza in termini sopravvivenza globale mediana nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia verso il gruppo sottoposto a chirurgia primaria di debulking.

- Nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione mediana nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso il gruppo sottoposto a chirurgia primaria di debulking.

Riguardo agli outcome di danno:

- Si è osservata un trend ma non clinicamente significativo della qualità di vita basale (QLQC-30 e QLQ-Ov28) migliore nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso chirurgia di debulking primaria.

- Il gruppo sottoposto a chirurgia primaria ha riportato una maggiore incidenza di mortalità post operatoria e ha presentato più eventi avversi di grado 3 o 4. Inoltre, meno donne sono state dimesse dall'ospedale entro 14 giorni dall'intervento rispetto al gruppo sottoposto a chemioterapia primaria.

Per quanto finora descritto, lo studio conclude che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio stadi III-IV non ci sono vantaggi significativi della terapia neoadiuvante seguita da chirurgia rispetto la chirurgia primaria di debulking seguita da chemioterapia in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione ma i danni provocati dalla chirurgia primaria possano essere giudicati prevalenti sui benefici.

Benché il disegno dello studio sia randomizzato lo studio presenta gravi limiti nella conduzione dello studio per cui presenta numerosi bias come la numerosità del campione, la qualità e l'eterogeneità dei centri dove veniva effettuata la chirurgia, il basso tasso di residuo tumore ottimale, i mesi di sopravvivenza riportati nello studio sono nettamente inferiori a quelli riportati da altri studi in letteratura e le pazienti arruolate nello studio avevano uno scarso performance status.

3. La pooled analisi dello studio EORTC + studio CHORUS pubblicata da Vergote et al. nel 2018 è un'analisi raggruppata per protocollo dei dati dei singoli pazienti dei due studi il cui obiettivo principale era dimostrare la non inferiorità nella sopravvivenza globale della chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia primaria di debulking iniziale, usando il metodo di Kaplan-Meier inverso. I test per l'eterogeneità erano basati sulla statistica dell'eterogeneità Q di Cochran. Lo studio ha incluso 1220 pazienti con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, della tuba e del peritoneo stadi III-IV, e gli end point di interesse erano l'OS e il PFS con un maggiore follow up.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- I dati di follow-up a lungo termine confermano i risultati precedenti che mostrano che la chemioterapia neoadiuvante seguita da intervento chirurgico di debulking presenta una sopravvivenza globale simile rispetto alla chirurgia primaria di debulking seguita da chemioterapia con una migliore sopravvivenza riportata per la chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti con malattia in stadio IV, con un elevato carico tumorale alla presentazione o con scarso performance status.

Non sono stati considerati outcome di danno

I limiti di questa analisi sono insiti nella eterogeneità della popolazione, nell'EORTC erano inclusi stadi FIGO III C e IV mentre nel CHORUS anche IIIA e III B. Inoltre, il numero di pazienti con stadio IIIC e stadio IV senza residuo tumore dopo intervento chirurgico di debulking iniziale era più basso nel CHORUS rispetto al EORTC e molte delle pazienti incluse nell'analisi avevano un elevato carico di malattia alla diagnosi e uno scarso performance status.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Negli stadi avanzati, l'approccio chirurgico primario dovrebbe essere preso in considerazione	<b>Positiva forte</b>

<b>C</b>	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio IIIC-IV con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato rischio anestesilogico (ASA), o quando la disseminazione tumorale è tale da non consentire di ottenere un residuo tumore ottimale da parte di un chirurgo esperto, la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo può essere considerata una opzione terapeutica	<b>Positiva debole</b>
----------	--	------------------------

#### Appendice

La sintassi di ricerca ((ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (advanced OR advanced stages) AND (primary debulking OR pds) and interval debulking surgery and surgery and (neoadjuvant and chemotherapy OR treatment) ha condotto a 158 voci bibliografiche.

- 66 voci sono state scartate dal titolo
- 46 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract

La chirurgia di intervallo dovrebbe essere presa in considerazione dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante alle pazienti in grado di tollerare la chirurgia, con malattia responsiva alla chemioterapia neoadiuvante, in cui sia possibile il raggiungimento della resezione chirurgica completa. Nel caso in cui le pazienti non siano state sottoposte a chirurgia d'intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia, una citoreduzione chirurgica ritardata può essere presa in considerazione dopo altri 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante su basi individuali e in casi selezionati

**Quesito (PICO):** Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato la chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) dopo chirurgia primaria di debulking è raccomandabile rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita, e complicanze?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dai seguenti studi

1. Studio di fase III pubblicato da J. van Driel et al. nel 2018, randomizzato, condotto su 245 pazienti con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, della tuba e del peritoneo stadi III, sottoposte a 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante secondo lo schema carboplatino 5 AUC + Paclitaxel 175 mg/mq, q21. L'obiettivo di tale studio era dimostrare che l'HIPEC in aggiunta alla chirurgia di intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante era superiore alla chirurgia di intervallo senza HIPEC in termini di sopravvivenza libera da recidiva (RFS), e come endpoint di interesse secondario OS, qualità di vita, e tossicità.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva nelle pazienti sottoposte ad HIPEC
- Un miglioramento della sopravvivenza globale nelle pazienti sottoposte ad HIPEC
- Un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (QLQ-C30, QLQ-Ov28, QLQ-CR38);

Riguardo agli outcome di danno:

- Nessuna differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata nell'incidenza di eventi avversi di qualsiasi grado e di eventi di grado 3 o 4



- Maggiore incidenza di confezionamento di ileostomia/colostomia nelle pazienti sottoposte ad HIPEC
- Nessuna differenza nella durata della ospedalizzazione, nell'intervallo di tempo tra chirurgia e inizio della chemioterapia e nel completare i cicli di chemioterapia previsti.
- L'aggiunta di HIPEC ha determinato un prolungamento di una media di 2 ore la durata dell'intervento, l'impiego di un perfusionista, aumento dei costi della procedura, e la degenza di 1 giorno in terapia intensiva.

Per quanto finora descritto, lo studio conclude che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato non citoridotte in prima istanza e sottoposte a chemioterapia neoadiuvante L'HIPEC dopo chirurgia ottimale di intervallo determina un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva, di sopravvivenza globale, e i danni provocati possano essere giudicati non prevalenti sui benefici.

Lo studio presenta alcuni bias:

- Il numero di pazienti
- I criteri di selezione delle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante; lo studio ha incluso solo una popolazione di pazienti con carcinoma ovarico: III stadi sottoposti a chemioterapia neoadiuvante perché la loro malattia addominale era troppo estesa per la chirurgia di debulking primaria.
- Gli effetti relativi dell'HIPEC su RFS e OS sono molto simili; l'OS è stata analizzata al momento in cui è stato raggiunto l'endpoint primario RFS, cioè quando il 44% dei pazienti era ancora vivo, con un chiaro squilibrio nel rapporto di miglioramento RFS / OS: il beneficio mediano di OS era di 12 mesi contro solo un 3,5 mesi di RFS
- L'OS riportata è inferiore agli altri studi riportati in letteratura
- Corto follow up.
- Alcune randomizzazioni hanno avuto luogo prima dell'intervento chirurgico per cui le differenze nei tassi di resezione intestinale e di stomia tra i due bracci possono quindi essere dovute a un bias del chirurgo che già conosceva il risultato di randomizzazione
- Eterogeneità dei risultati tra i vari centri dello studio.

Inoltre sarebbe stato meglio considerare l'OS come end point coprimario così da aumentare la numerosità del campione e sufficiente ad escludere bias significativi.

- Metanalisi di Chiva LM et al del 2015 su 11 studi randomizzati sull'HIPEC nel carcinoma ovarico applicata dopo chirurgia primaria di debulking e dopo citoriduzione per recidiva. Gli end point di interesse considerati sono la sopravvivenza globale come end point primario, la sopravvivenza libera da malattia e la morbidità come end point secondari.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Nessun miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti sottoposte ad HIPEC

Riguardo agli outcome di danno:

- Un aumento della morbidità rispetto ai dati riportati in letteratura nelle pazienti sottoposte ad HIPEC

Per quanto finora descritto, la metanalisi conclude che vi è evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato n L'HIPEC dopo chirurgia ottimale non determina un miglioramento della sopravvivenza globale e libera da malattia e i danni provocati possano essere giudicati prevalenti sui benefici.

Il limite della matanalisi è l'eterogeneità delle chemioterapie utilizzate nell'HIPEC, la eterogeneità degli studi, e il confronto storico con i dati della letteratura

<b>Qualità dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>Bassa</b>	Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato la chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) dopo chirurgia primaria di debulking non dovrebbe essere raccomandata	<b>Negativa debole</b>

#### Appendice

La sintassi di ricerca (ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (hipec OR hypertermic intraoperative chemotherapy) ha condotto a 66 voci bibliografiche.

- 30 voci sono state scartate dal titolo
- 13 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract

#### MINIME INFORMAZIONI NECESSARIE

- Tutte le informazioni riguardanti le sedi e le dimensioni della malattia, la modalità di disseminazione peritoneale, le resezioni eseguite e la malattia residua dovrebbero essere disponibili nelle note operatorie.
- Il protocollo operatorio dovrebbe essere strutturato in maniera sistematica. La modalità di disseminazione peritoneale con le sedi e le dimensioni dei depositi tumorali dovrebbero essere documentate all'inizio delle note operatorie.
- Tutte le aree della cavità pelvica e peritoneale dovrebbero essere valutate e descritte.
- Tutte le procedure chirurgiche eseguite dovrebbero essere descritte.
- Se presente, la dimensione e la localizzazione della malattia residua dovrebbe essere descritta alla fine delle note operatorie. Dovrebbe essere specificata la ragione sottostante al non raggiungimento della resezione completa di malattia.
- Il referto dell'esame istologico dovrebbe contenere tutte le informazioni necessarie ad impostare il corretto trattamento medico e chirurgico.
- La morbilità e mortalità chirurgica dovrebbe essere valutata e documentata, casi selezionati dovrebbero essere discussi in incontri dedicati a discussione di tali argomenti.



### 8.3 Terapia chirurgica: citoriduzione secondaria della malattia recidiva

La maggior parte di pazienti affette da carcinoma ovarico presenterà una recidiva nell'arco della propria vita. I tassi di ricorrenza variano tra il 75%-80% tra le varie serie nonostante i miglioramenti conseguiti nel trattamento primario della neoplasia [172-174]. Le tipologie di recidiva di malattia possono essere: noduli isolati pelvici/addominali, localizzazioni peritoneali isolate, carcinomatosi peritoneale o la combinazione delle precedenti. Le localizzazioni extraddominali di malattia sono meno frequenti di quelle intraperitoneali in caso di recidiva di carcinoma ovarico.

In generale, la maggioranza delle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico è trattata mediante chemioterapia, mentre il ruolo della chirurgia è riservato a popolazioni selezionate di pazienti. [175-177] L'obiettivo principale della chirurgia secondaria rimane, esattamente come per la chirurgia primaria, la citoriduzione con residuo tumorale assente [178]. Sono stati condotti diversi studi finalizzati all'identificazione di fattori predittivi di citoriduzione completa nelle pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria. [179-185] Lo studio "Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Descriptive Evaluation of preoperative Selection Criteria for Operability in recurrent Ovarian cancer (AGO DESKTOP OVAR) I" ha dimostrato come l'overall survival (OS) mediana di pazienti con citoriduzione completa fosse di 45 mesi confrontata a una sopravvivenza di 19 mesi in pazienti con citoriduzione non ottimale. Questo studio ha permesso di identificare tre fattori predittivi di citoriduzione completa: 1) tumore residuo assente alla prima chirurgia o stadi iniziali I-II alla diagnosi; 2) buon performance status; 3) assenza di ascite [179]. I risultati del trial AGO DESKTOP OVAR I sono stati successivamente validati in maniera prospettica dal trial AGO DESKTOP OVAR II [182]. Similmente, uno studio condotto da Chi et al. presso il Memorial Sloan Kettering (MSK) ha identificato criteri utili per predire la citoriduzione completa. Tali criteri si basano fondamentalmente sulla sede e il tipo di recidiva (isolata, multipla e carcinomatosi) e sul disease-free survival (DFS) [183].

Diversi studi retrospettivi sulla chirurgia della recidiva nelle pazienti con carcinoma ovarico suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza in pazienti selezionate sottoposte ad asportazione completa della recidiva pur mancando in questo momento uno studio randomizzato e prospettico che confermi questa evidenza. [186, 187]. Lo studio multicentrico randomizzato tedesco (AGO-OVAR DESKTOP 3/ENGOT) ha confrontato la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia vs la sola chemioterapia in 407 pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico e AGO score positivo. I dati preliminari dello studio presentati all'ASCO 2017 dimostrano come nelle pazienti con recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di tumore ovarico e AGO score positivo (PS ECOG 0, ascite < 500 ml, completa resezione della malattia in corso del I° intervento o stadio FIGO I-II alla diagnosi), il trattamento con chirurgia citoriduttrice seguito da chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia sia associato ad un significativo vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di tempo alla ripresa del successivo trattamento chemioterapico. Questi dati sono però da ancora da considerarsi preliminari perché l'endpoint primario dello studio, la OS, non è stato ancora raggiunto (Du Bois A, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017 35;15 Suppl:5501-5501). In contrasto con questi risultati sono i dati recentemente emersi dallo studio Gynecologic Oncology Group (GOG)-0213. Questo è uno studio multicentrico randomizzato condotto in 67 centri prevalentemente americani che ha arruolato un totale di 674 pazienti con recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di cancro ovarico. Gli obiettivi principali di questo studio erano: 1. valutare se, in pazienti con recidiva platino sensibile di cancro dell'ovaio, l'aggiunta del bevacizumab alla terapia standard con carboplatino e gemcitabina seguita da mantenimento con bevacizumab possa aumentare l'OS; 2. valutare se, nella stessa popolazione di pazienti, la citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia possa aumentare l'OS. I risultati relativi agli outcome chirurgici (sottopopolazione di 240 pazienti) sono stati presentati all'ASCO 2018 e hanno dimostrato come la citoriduzione secondaria non determini alcun vantaggio in termini di OS rispetto alla sola chemioterapia (Coleman RL, et al. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2018;36 Suppl:5501). Alcuni autori propongono di associare alla chirurgia secondaria con assenza di residuo tumorale macroscopico, una chemioipertermia

intraperitoneale, con infusione di un chemioterapico ad alta temperatura (41.5°C) [188, 189] Questo approccio va ancora oggi considerato sperimentale; è attualmente in corso uno studio italiano prospettico multicentrico randomizzato sull'efficacia della chemio ipertermia intraoperatoria quando associata a chirurgia secondaria con residuo tumore ottimale in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile (Protocol ID: HORSE; NCT01539785)

**Quesito (PICO):** Nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio la chirurgia citoriduttiva è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze?

Il ruolo della chirurgia secondaria di debulking nel carcinoma ovarico ricorrente non è chiaro. Diversi studi, quasi tutti retrospettivi, con pazienti altamente selezionati, hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza con tassi di sopravvivenza fino a 62 mesi per i pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva secondaria completa, non ci sono studi pubblicati che forniscono prove di livello I sull'impatto della chirurgia citoriduttiva secondaria sulla sopravvivenza globale.

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dalla metanalisi pubblicata da Bristow, et al. nel 2009, che ha considerato 2019 pazienti con recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio; l'obiettivo dello studio era determinare l'effetto relativo di più variabili prognostiche (anno di pubblicazione, età, intervallo libero da malattia, malattia localizzata, grado del tumore e istologia, percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva completa, sequenza di chirurgia citoriduttiva e chemioterapia di salvataggio) sul tempo complessivo di sopravvivenza post-recidiva tra le coorti di pazienti con recidiva di carcinoma ovarico sottoposte a chirurgia citoriduttiva.

Gli end point di interesse erano la sopravvivenza post recidiva e la mortalità e morbilità post intervento.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- Di tutte le variabili predittive analizzate, l'unico parametro clinico associato in modo indipendente e statisticamente significativo al tempo di sopravvivenza post-recidiva era la percentuale di pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva completa.

Riguardo agli outcome di danno:

- È stata riportata una incidenza del 19,2% di significativa morbilità post-operatoria e un tasso di mortalità post-operatoria pari al 1,2% .

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a chirurgia citoriduttiva completa i danni provocati possano essere giudicati accettabili rispetto ai benefici.

Modelli di regressione semplice sono stati utilizzati per valutare l'effetto delle variabili sulla sopravvivenza libera da recidiva. Per superare i limiti dei dati incompleti, è stata impiegata una procedura di imputazione multipla per creare i valori per le osservazioni mancanti tra le variabili predittive usando il metodo Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Seguendo la procedura di imputazione multipla, è stata utilizzata l'analisi di regressione lineare multipla per derivare gli effetti indipendenti delle suddette variabili sul tempo di sopravvivenza post-recidiva mediano. Per le variabili predittive con una forte correlazione positiva o negativa in bivariata, la variabile più fortemente associata alla sopravvivenza globale post-recidiva mediana è stata scelta per l'incorporazione nel modello di regressione lineare multipla.

Sono stati pubblicati i risultati dell'analisi ad interim di uno studio multicentrico randomizzato tedesco (AGO-OVAR DESKTOP 3/ENGOT. Du Bois A, et al. J Clin Oncol 2017 35;15 Suppl:5501-5501) che ha confrontato la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia vs la sola chemioterapia in 407 pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico e AGO score positivo; gli endpoint di interesse sono OS, PFS, tempo alla successiva terapia, qualità di vita, e le complicanze legate alla chirurgia

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- I dati preliminari dello studio presentati all'ASCO 2017 dimostrano come nelle pazienti con recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di tumore ovarico e AGO score positivo (PS ECOG 0, ascite < 500 ml, completa resezione della malattia in corso del I° intervento o stadio FIGO I-II alla diagnosi), il trattamento con chirurgia citoriduttiva seguito da chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia sia associato ad un significativo vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da progressione che di tempo

alla ripresa del successivo trattamento chemioterapico nelle pazienti sottoposte a debulking completo (RT=0). Questi dati sono però da considerarsi preliminari perché l'endpoint primario dello studio, la OS, non è stato ancora raggiunto

Riguardo agli outcome di danno:

- Lo studio ha riportato il 33.2% di resezioni intestinali, 20.3% di trasfusioni di sangue e il 19% di terapie antibiotiche nelle pazienti sottoposte a chirurgia
- Nessuna differenza in termini di mortalità
- Con l'eccezione della mielosoppressione che si è verificata più frequentemente nel braccio senza chirurgia non sono state osservate ulteriori differenze significative rispetto agli eventi avversi acuti di grado 3-4.

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è una evidenza preliminare che nelle pazienti con recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a chirurgia con RT=0 i benefici conferiti dalla chirurgia possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni.

Il limite dello studio è che i dati sono ancora preliminari e si attendono i risultati definitivi.

In contrasto con questi risultati sono i dati recentemente emersi dallo studio Gynecologic Oncology Group (GOG)-0213. Questo è uno studio multicentrico randomizzato condotto in 67 centri prevalentemente americaninche ha arruolato un totale di 674 pazienti con recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di cancro ovarico. Gli obiettivi principali di questo studio erano: 1. valutare se, in pazienti con recidiva platino sensibile di cancro dell'ovaio, l'aggiunta del bevacizumab alla terapia standard con carboplatino e gemcitabina seguita da mantenimento con bevacizumab possa aumentare l'OS; 2. valutare se, nella stessa popolazione di pazienti, la citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia possa aumentare l'OS. I risultati relativi agli outcome chirurgici (sottopopolazione di 240 pazienti) sono stati presentati all'ASCO 2018 e hanno dimostrato come la citoriduzione secondaria non determini alcun vantaggio in termini di OS rispetto alla sola chemioterapia (Coleman RL, et al. J Clin Oncol 2018;36 Suppl:5501).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chirurgia citoriduttiva secondaria può essere presa in considerazione in caso di recidiva di malattia con intervallo libero da platino > 6 mesi in caso di : PS ECOG=0, ascite < 500 ml e citoriduzione primaria ottimale con RT=0 o stadio FIGO I-II alla diagnosi.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza Moderata      Raccomandazione clinica Nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio la chirurgia citoriduttiva è raccomandabile rispetto alla alla sola chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicitanze?      Forza della raccomandazione clinica Positiva debole

#### Appendice

- La sintassi di ricerca (ovarian cancer OR ovarian neoplasms OR ovarian carcinoma OR ovarian tumor) and epithelial AND (advanced OR advanced stages) AND (lymphadenectomy OR lymph node dissection) ha condotto a 142 voci bibliografiche.
- 117 voci sono state scartate dal titolo
- 102 voci sono state scartate dopo lettura dell'abstract

## 9. Terapia medica

### 9.1 Terapia medica adiuvante: Stadio I e II secondo FIGO

Le pazienti con tumore ovarico stadio FIGO I rappresentano il 20% circa delle diagnosi di tumore ovarico. In questo sottogruppo di pazienti con tumore confinato alla pelvi è necessaria un'accurata stadiazione chirurgica (istero-annesiectomia, omentectomia, washing peritoneale, biopsie peritoneali e valutazione del retro peritoneo con linfadenectomia pelvica e paraortica) che rimane un fattore prognostico indipendente ed incide sulla scelta terapeutica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole e stadi e istologie permissive è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva.

Il trattamento delle forme di carcinoma ovarico precoce è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, nella maggior parte dei casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante.

Da analisi multivariate delle caratteristiche clinico-patologiche dei tumori ovarici epiteliali, sono stati identificati quali fattori prognostici indipendenti: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (specie in caso di rottura preoperatoria o intraoperatoria della capsula ovarica), l'età della paziente, il sottotipo istologico e la presenza di ascite. Da uno studio di Vergote et al. condotto in donne affette da carcinoma ovarico in stadio iniziale il grading, seguito dalla rottura capsulare pre o intra-chirurgica, la bilateralità del tumore e l'età sono risultati i fattori prognostici maggiormente correlati alla sopravvivenza libera da progressione. [90] Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica le pazienti con carcinoma ovarico iniziale sono suddivise in tre differenti categorie di rischio. Sono generalmente ritenute a basso rischio le pazienti in stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e con istotipo non a cellule chiare; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. [190]. Le pazienti con malattia in stadio FIGO Ia-Ib moderatamente differenziata e gli stadi IC G1 appartengono al rischio intermedio. I tumori scarsamente differenziati o gli stadi Ic G2/G3-II o sono ritenute ad alto rischio, in

quanto associate ad un tasso di recidiva del 25-40% e, pertanto, candidate ad un trattamento chemioterapico adiuvante. [190]

Una meta-analisi della Cochrane ha valutato 4 studi randomizzati prospettici dimostrando un vantaggio in termini di overall survival (OS, HR 0.71) e progression free survival (PFS, HR 0.67) per la chemioterapia adiuvante a base di platino vs la sola osservazione negli stadi iniziali di neoplasia ovarica. [191] Sebbene piu' del 60% delle pazienti incluse nei trial fossero incompletamente stadiate, un vantaggio per la chemioterapia adiuvante non si puo' escludere nelle pazienti ottimamente stadiate. Un recente pubblicazione con un follow up (FU) a 10 anni dei due piu' grandi studi randomizzati inclusi nella meta-analisi (ICON 1-ACTION [190]) conferma il vantaggio della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione particolarmente nelle pazienti ad alto rischio di recidiva (IB/IC G2-3, qualsiasi Grado 3 e i tumori a cellule chiare) che pertanto dovrebbero ricevere la chemioterapia indipendentemente dalla stadiazione.

Oggi sappiamo che il tumore ovarico non deve piu essere considerato come un singolo tumore ma almeno 5 tumori diversi con storie naturali di malattia, possibilita' di rispondere alla chemioterapia e prognosi completamente differenti e nessuno di questi studi, effettuati prima di queste evidenze, teneva conto di questi aspetti. Il tumore mucinoso e il cellule chiare infatti quando confinati all'ovaio tendono ad avere una ottima prognosi, quando diagnosticati in uno stadio piu' avanzato presentano una sopravvivenza peggiore delle altre istologie. Il sieroso di basso grado, meno chemioresponsivo ma piu' ormonoresponsivo dell'alto grado, ha un decorso clinico piu' indolente per cui la sua sopravvivenza a 5 anni e' migliore dell'alto grado mentre a 10 anni le curve si sovrappongono. Una letteratura piu' recente, basata prevalentemente su evidenze retrospettive tende a considerare l'effettuazione stessa della chemioterapia adiuvante come poco utile nel tumore mucinoso [192] endometrioidale e a cellule chiare confinato all'ovaio [193]

**Quesito PICO** : Nelle pazienti con tumore ovarico stadio I a rischio basso (stadio FIGO IA G1) e intermedio (stadio FIGO IA-IB G2, IC G1) e nei tumori non sierosi localizzati all'ovaio (endometrioidi e cellule chiare IA-IC) ottimamente stadiati la chemioterapia adiuvante si traduce in un beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e qualità di vita?

L'evidenza di riferimento per questo quesito è rappresentata da una post hoc analysis degli studi ICON [194] e ACTION [190] e da uno studio caso controllo retrospettivo che analizza i dati del SEER [193].

Il primo studio ha analizzato 477 pazienti con tumore ovarico allo stadio I per cui il clinico riteneva indicata una successiva chemioterapia randomizzata a ricevere una chemioterapia adiuvante a base di platino verso osservazione. Gli end point dello studio erano la progression free survival e l'overall survival.

Lo studio ACTION ha randomizzato 448 pazienti con tumore ovarico stadio I, sottoposte ad adeguata stadiazione chirurgica, randomizzate a ricevere chemioterapia a base di platino verso osservazione. Gli end point dello studio erano la progression free survival e l'overall survival. Pur dettando il protocollo delle precise indicazioni su come una corretta stadiazione chirurgica dovesse essere effettuata, solo un terzo delle pazienti (151/448) aveva ricevuto una adeguata stadiazione.

Lo studio di Oseledchik è una analisi retrospettiva caso-controllo del SEER database in cui 3552 pazienti con tumori endometrioidi ovarici stadio I e 1995 pazienti con tumori a cellule chiare ovarici stadio I venivano analizzati per valutare l'impatto della chemioterapia adiuvante rispetto alla sola osservazione in termini di OS.

Riguardo agli outcome di beneficio:

Lo studio di Collinson et al ha riportato un aumento della PFS e della OS del 2% a 10 anni di follow up per le pazienti a rischio basso intermedio trattate con chemioterapia adiuvante (PFS da 78 a 80% HR: 0.92, p=0.78; OS da 73 a 75% HR:0.91, p=0.77).

Lo studio di Trimbo et al ha riportato che la corretta stadiazione chirurgica rappresenta nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia adiuvante un fattore prognostico indipendente per le pazienti con tumore ovarico in stadio iniziale sia per la PFS (HR: 1.82 p=0.04) sia per OS (HR: 2.31, p=0.03), ma questa associazione non viene confermata nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante. Nelle pazienti non ottimamente stadiate la chemioterapia adiuvante era associata ad un aumento significativo della PFS (HR:1.78, p=0.009) e della OS (HR:1.75. p=0.03), mentre nelle pazienti ottimamente stadiate questo beneficio non appariva.

Lo studio di Oseledchik non ha evidenziato alcun impatto significativo in termini di OS per la chemioterapia adiuvante nelle pazienti con tumori a cellule chiare e endometrioidi stadio I con la sola eccezione dei tumori endometrioidi IC G3 che al contrario riportavano un significativo vantaggio in termini di OS (sopravvivenza a 5 anni 62.1 vs 81.4%)

Riguardo agli outcome di tossicità:

-Nessuno degli studi analizzati riporta nel dettaglio la tossicità dei trattamenti. Un dato indiretto viene dal dato riportante un 49% di rinvii e riduzioni di dose e un 14% di interruzioni permanenti del trattamento nell'ICON 1 per tossicità.

-Nessuno studio riporta dati di qualità di vita per la minore attenzione riservata a questi aspetti all'inizio degli anni 2000.

- Nella maggioranza dei casi (>70%) le pazienti hanno ricevuto una monoterapia a base di platino con noti effetti di mielodepressione prevalentemente G2-G3, una quota minoritaria di pazienti ha ricevuto combinazioni a base di platino con taxani, antracicline e ciclofosfamide, con una tossicità ematologica e non ematologica chiaramente implementata.

Per quanto fin'ora descritto si ritiene di poter concludere che nella pazienti a rischio basso e intermedio, particolarmente in quelle ottimamente stadiate, e nei tumori non sierosi localizzati all'ovaio e senza superamento della capsula, la chemioterapia adiuvante possa non essere offerta o essere offerta come opzionale dopo counseling con la paziente.



La qualità dell'evidenza è moderata per la natura post hoc delle analisi di sottogruppo, per la non elevata numerosità delle pazienti ottimamente stadiate chirurgicamente, per la categorizzazione non definita dei gruppi di rischio e per la mancanza di potere degli studi di identificare un effetto diverso della chemioterapia nei diversi gruppi di rischio rispetto al test di interazione.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nelle pazienti con tumori ovarici a rischio basso-intermedio confinati all'ovaio e ottimamente stadiati, la chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione	<b>Negativa debole</b>

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nelle pazienti con tumori non sierosi di alto grado confinati all'ovaio e senza superamento della capsula, la chemioterapia a base di platino non dovrebbe essere presa in considerazione	<b>Negativa debole</b>

Futuri studi mirati all'individuazione di biomarcatori molecolari e genetici che consentano una migliore definizione delle classi di rischio negli stadi precoci, riusciranno a definire meglio il ruolo della chemioterapia adiuvante nei pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

Appendice:

La sintassi di ricerca (early stage and ovarian cancer and randomized trial and adjuvant chemotherapy) identifica 82 pubblicazioni di cui 19 inerenti il ruolo della CHT nei tumori ovarici in stadio iniziale: 7 articoli sono stati esclusi perché revisioni della letteratura, 1 perché non in inglese, 2 perché legati ad aspetti prognostici della malattia, 1 perché si trattava di una lettera all'editore, 4 perché focalizzavano sulla durata, 2 perché non identificavano specifici sottogruppi di pazienti ma la popolazione nel suo insieme (ma si tratta degli studi ICON, ACTION comunque descritti e citati) gli altri 3 sono quelli analizzati nel dettaglio..

### Tipologia e durata della chemioterapia nei tumori in stadio iniziale

Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 single agent per 6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5/paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, sebbene non esistano studi di confronto tra i due schemi né dati che dimostrino che l'aggiunta del paclitaxel al carboplatino ne migliori le



performance particolarmente negli istotipi non sierosi e nel sieroso di basso grado. In particolare studi preclinici e analisi retrospettive di studi clinici tenderebbero a riportare un minor impatto del paclitaxel nelle istologie non sierose per una maggiore espressione di classe 3 beta tubulina [195] suggerendo il carboplatino in monoterapia come una opzione accettabile particolarmente in questi istotipi. Quanto al numero di somministrazioni, in uno studio randomizzato (GOG 157) è emerso un non significativo vantaggio solo in termini di disease free survival (riduzione del 24% del rischio di progressione) per le pazienti con tumori sierosi di alto grado e con tumore allo stadio IC sottoposte a 6 cicli di trattamento con carboplatino e taxolo rispetto ai soli 3 cicli, senza alcun beneficio in termini di overall survival. [196]. Non abbiamo alcuna evidenza che utilizzare una chemioterapia di mantenimento con paclitaxel settimanale dopo 3 cicli di chemioterapia con carboplatino-paclitaxel migliori la PFS nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale [197]

## 9.2 Terapia nello stadio avanzato: Stadio IIb - IV secondo FIGO

L'attuale gestione terapeutica ottimale nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio IIb e IV sec. FIGO) fonda la sua solidità nella corretta integrazione tra chirurgia e terapia medica.

Al momento, lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/mq e.v. in 3 ore ogni 21 giorni) per 6 cicli. La scelta di tale regime terapeutico è frutto dei risultati ottenuti nel tempo da numerosi studi clinici che hanno dimostrato la superiorità della chemioterapia contenete taxolo e la pari efficacia degli schemi con carboplatino rispetto al cisplatino. (GOG 111, GOG 114, GOG 158 ed AGO OV.10). [198-201].

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Numerosi sforzi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per migliorare la efficacia della chemioterapia di I linea. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco, l'utilizzo di nuove doppiette o la modifica del timing del trattamento. I benefici ipotizzati dell'aggiunta di un terzo farmaco non cross-resistente (gemcitabina, topotecan, antracicline) alla combinazione carboplatino/paclitaxel sono stati smentiti dai risultati dello studio del Gynecologic Cancer Intergroup (GOG 182-ICON 5, Studio canadese, Studio AGO) che hanno confermato carboplatino e taxolo come trattamento standard. [120, 202, 203]

**Quesito PICO** : Nelle pazienti con tumore ovarico di nuova diagnosi che presentano controindicazioni alla terapia con paclitaxel esistono altri farmaci chemioterapici da combinare al carboplatino che abbiano dimostrato la stessa efficacia del paclitaxel in termini di PFS e OS e un migliore profilo di tossicità?

L'evidenza di riferimento per questo quesito è rappresentata dallo studio randomizzato MITO 2 [204] che ha confrontato la combinazione carboplatino-paclitaxel con lo schema sperimentale carboplatino-doxorubicina liposomiale pegylata (PLD) in 820 pazienti con tumore ovarico stadio FIGO IC-IV con l'intento di dimostrare un miglioramento della pfs nel braccio sperimentale (studio di superiorità).

Riguardo agli outcome di efficacia:

la sostituzione del paclitaxel con la doxorubicina liposomiale pegylata non si è tradotta in un beneficio in termini di PFS (PFS mediano 19.0 e 16.8 mesi per carboplatino/PLD e carboplatino/paclitaxel rispettivamente HR, 0.95; P = .58), OS (OS mediana 61.6 e 53.2 mesi con carboplatino/PLD e carboplatino/paclitaxel rispettivamente HR: 0.89, P = .32) e risposte obiettive al trattamento (RR 54% vs 59% con carboplatino/PLD e carboplatino/paclitaxel rispettivamente p=0.69).

Riguardo agli outcome di tossicità:

- Piastrinopenia (7% vs 26%) e anemia (29% vs 43%) G2-G4 sono risultate più frequenti nel braccio sperimentale
- Le trasfusioni di emazie sono risultate più frequenti nel braccio sperimentale (6% vs 2%).
- Non ci sono state altre differenze ematologiche significativamente diverse tra i due bracci di trattamento
- In termini di tossicità non ematologiche l'alopecia, la diarrea e la neurotossicità sono risultate più frequenti nel braccio standard, mentre la fatigue, la tossicità cutanea e le mucositi sono risultate più frequenti nel braccio sperimentale
- L'analisi della qualità di vita effettuata con il questionario EORTC QLQ-C30 non ha registrato differenze significative in termini di QoL tra i due bracci di trattamento.

Alla luce delle evidenze descritte si può concludere che vi è sufficiente evidenza per considerare una terapia con carboplatino-PLD nelle pazienti con carcinoma ovarico di nuova diagnosi che presentino una qualche controindicazione alla terapia con paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità o per fattori di rischio per neurotossicità-neuropatia diabetica o alcolica o per rifiuto dell'alopecia). La qualità dell'evidenza è definita moderata perché lo studio era stato disegnato con un disegno di superiorità e non di inferiorità ma gli intervalli di confidenza riportati (HR 0.95; 95% CI, 0.81-1.13 per PFS e HR 0.97; 95% CI, 0.82-1.14 per OS) fanno ragionevolmente concludere per una efficacia sovrapponibile dei due trattamenti.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti non candidabili a trattamento standard contenente paclitaxel (ad es. in caso di ipersensibilità) i regimi con carboplatino associato a doxorubicina liposomiale o docetaxel possono essere considerati una possibile alternativa	Positiva debole

Appendice:

La sintassi di ricerca (carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin) and (carboplatin-paclitaxel) and (first-line treatment) and (ovarian cancer) and (randomized trial) ha condotto alla identificazione di 2 voci bibliografiche: una e' stata scartata perche' riguarda aspetti biomolecolari.

Analogamente lo studio scozzese SCOTROC 1 che ha sostituito il paclitaxel con il docetaxel nel trattamento di prima linea [205] non ha dimostrato alcun beneficio in termini di PFS e OS per il braccio sperimentale che tuttavia appariva gravato da una maggiore mielotossicità e da una ridotta neurotossicità e rischio di reazioni allergiche.

**Quesito PICO:** Nelle pazienti con tumore ovarico in stadio avanzato la chemioterapia settimanale e la chemioterapia dose dense si sono dimostrate superiori alla chemioterapia standard trisettimanale con Carboplatino-Paclitaxel in termini di PFS, OS tossicità e qualità di vita?

L'evidenza di riferimento per questo quesito e' rappresentata da 4 studi randomizzati:

Uno studio del Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) ha messo a confronto la schedula convenzionale trisettimanale di carboplatino e taxolo con un regime "dose dense" settimanale di paclitaxel 80 mg/mq associato a carboplatino AUC 6 ogni 3 settimane in 631 pazienti con tumori ovarici avanzati. End point primario dello studio era la PFS.

Lo studio randomizzato MITO 7 che ha confrontato la chemioterapia standard con una schedula settimanale in cui il carboplatino veniva somministrato alla dose di AUC 2 e il paclitaxel 60 mg/mq tutte le settimane in una popolazione di 822 pazienti con carcinoma ovarico avanzato. End poin primari dello studio erano PFS e qualità di vita [206].

Lo studio americano GOG 262 [207] ha confrontato in 392 pazienti con carcinoma ovarico stadio III-IV la schedula standard trisettimanale verso la schedula dose dense. L'84% delle pazienti ha ricevuto in aggiunta il Bevacizumab in entrambi i bracci. End point primario dello studio era la PFS.

Lo studio ICON 8 (Clamp A, et al. ICON 8: An international randomized trial comparing two dose-dense regimen to standard 3-weekly regimen in women with newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. JCO 2017 abst TPS5611) ha confrontato la schedula standard triasettimanale con quella dose dense, con quella settimanale in una popolazione di 1566 pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato. End point primario dello studio era la PFS.

Riguardo agli outcome di beneficio:

Lo studio giapponese ha mostrato, pur in assenza di un significativo aumento della risposta, una marcata differenza in sopravvivenza libera da progressione (11 mesi di vantaggio) e di overall survival (40 mesi di vantaggio) per il braccio dose dense a 3 e a 6 anni di FU [208].

Lo studio MITO 7, lo studio GOG 262 e lo studio ICON 8 non hanno dimostrato differenze significative in termini di PFS e OS tra i bracci di trattamento.

Riguardo agli outcome di tossicità:

Lo studio giapponese ha riportato una maggiore tossicità ematologica (anemia 44% vs 69% nel braccio standard e sperimentale rispettivamente) nel braccio sperimentale che ha comportato il non completamento del trattamento nel 40% circa delle pazienti.

Lo studio MITO 7 ha dimostrato una maggiore incidenza di neurotossicità nel braccio standard (neurotossicità G2-G4 18 vs 6% rispettivamente), vomito (G1-G3 24 vs 15% rispettivamente), piastrinopenia (G1- G4 31 vs 19% rispettivamente). La qualità di vita, end point primario dello studio insieme alla PFS, misurata settimanalmente per 9 settimane con i questionari FACT-O and FACT/GOG Ntx, si e' dimostrata migliore nel braccio sperimentale.

Lo studio GOG 262 ha riportato un significativo aumento della neurotossicità, della anemia e della neutropenia nel braccio sperimentale confermato da un peggioramento della qualità di vita valutatao con la scala FACT-O TOI nelle pazienti che ricevevano il paclitaxel dose dense.

Lo studio ICON 9 ha dimostrato incidenza di anemia G3-G4 nel braccio dose dense rispetto al braccio standard (13 vs 5% rispettivamente) e in generale una piu' elevata incidenza di eventi di tossicità di grado 3-4 (63 vs 42% rispettivamente). Inoltre una percentuale piu' bassa di pazienti ha completato i 6 cicli di trattemnto rispetto al braccio standard (60 vs 72% rispettivamente).

Per quanto fin'ora descritto si ritiene di poter concludere che nella pazienti con tumore ovarico avanzato di razza caucasica la chemioterapia standard rimanga la combinazione di carboplatino-paclitaxel trisettimanale. La schedula settimanale dello studio MITO 7 piu' essere proposta perche' ha dimostrato un miglioramento della qualita' di vita senza un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione rispetto allo standard. La qualita' dell'evidenza e' elevata perche' si tratta di studi di superiorita', prospettici randomizzati con elevato numero di pazienti, adeguato follow up e valutazione puntuale della tossicita' e della qualita' di vita.

La decisione di proporre la schedula settimanale al posto della trisettimanale per migliorare la qualita' di vita delle pazienti ha un livello di evidenza moderato rispetto all'efficacia giustificato dal fatto che lo studio MITO7 aveva un disegno di superiorita' e non di non inferiorita'.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Alta</b>	La schedula dose dense non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione ne' la sopravvivenza globale nelle pazienti caucasiche con carcinoma epiteliale ovarico avanzato pertanto non deve essere presa in considerazione come standard di cura.	<b>Negativa forte</b>

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	La schedula settimanale Carboplatino AUC 2+Paclitaxel 60 mg/mq gg1,8,15 q 21 ha dimostrato un miglioramento della qualita' di vita rispetto alla schedula tri-settimanale senza un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e può essere presa in considerazione nelle pazienti fragili	<b>Positiva debole</b>

#### Appendice:

La sintassi di ricerca (dose dense chemotherapy) and (weekly) and (randomized trial) and (ovarian cancer) ha prodotto 17 risultati: 6 paper sono stati esclusi perche' review, 2 perche' incentrati sulla neoadiuvante, 2 perche' focalizzati sulla intraperitoneale, 1 perche' ha analizzato la costo efficacia del trattamento, 1 perche' una lettera commento e gli altri sono oggetto di questo quesito.

#### Chemioterapia intraperitoneale

Un'altra strategia emersa al fine migliorare i risultati di efficacia in I linea è rappresentata dalla chemioterapia intraperitoneale che offre la possibilità di un'esposizione diretta a dosi elevate di chemioterapici nel peritoneo dove si svolge l'80% della storia naturale della malattia, minimizzando gli effetti di tossicita' sistemica. Sono almeno tre gli studi clinici randomizzati in cui si è dimostrato un

vantaggio nell'uso del cisplatino intraperitoneale rispetto alla terapia sistemica in termini di sopravvivenza globale con un HR di 0,76 (GOG104/SWOG) ed una riduzione del rischio relativo di progressione pari a 0.78 nello studio GOG114 e di 0.73 nel GOG172 (92). I risultati ottenuti dallo studio GOG 172 in PFS (23,8 vs 18,3 mesi) ed OS (65,6 vs 49,7 mesi) hanno indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione ottimale. Un recente update degli studi GOG 114 e 172 ha dimostrato, su oltre 870 pazienti randomizzate, un vantaggio significativo in sopravvivenza globale ad un FU mediano di 10 anni (mediana 61,8 versus 51,4, HR 0.77) a favore della terapia intraperitoneale. [209] e nella stessa direzione va una recente meta-analisi pubblicata su 9 studi randomizzati e 2119 pazienti che conferma il vantaggio di PFS (HR 0.78) e OS (HR 0.81) per la chemioterapia intraperitoneale rispetto a quella endovenosa [210] Purtroppo, l'elevato numero di bias presenti negli studi e la tossicità del trattamento che ha condizionato il non completamento della chemioterapia in circa il 60% delle pazienti, ha impedito che questa strategia si trasformasse in uno standard di trattamento per tutte le pazienti. Una survey condotta nell'ambito del National Comprehensive Cancer Network infatti ha evidenziato che meno del 50% delle pazienti potenzialmente eleggibili viene trattata con chemioterapia intraperitoneale e in Europa e' una strategia pressoché' negletta.

A complicare ulteriormente l'interpretazione globale dei dati sull'intraperitoneale sono arrivati i risultati del più grande studio randomizzato mai pubblicato sull'argomento, il GOG 252, che compara la chemioterapia iv in combinazione al bevacizumab con la terapia ip sia nella schedula dose dense che in quella tradizionale entrambe in combinazione al bevacizumab in 1500 pazienti affette da carcinoma ovarico e sottoposte a debulking chirurgico ottimale. [ 211 ]

A differenza dei precedenti trial pubblicati questo studio non ha dimostrato alcun vantaggio per il trattamento ip sia in termini di OS che di PFS rispetto alla terapia iv.

Tenuto conto anche di questo risultato e delle maggiori tossicità osservate, qualora si intenda utilizzare la chemioterapia intraperitoneale, questa non deve essere somministrata in combinazione a bevacizumab.

**Quesito PICO:** Nelle pazienti con tumore ovarico avanzato stadio FIGO III-IV, sottoposte a chirurgia radicale e ottimamente citoridotte con residuo tumore assente e < 1 cm la chemioterapia intraperitoneale e' raccomandabile rispetto alla chemioterapia endovenosa in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e tossicità'?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito e' rappresentata dalla Cochrane meta-analisi di Jaaback K 2016 [210] su 9 studi randomizzati e 2119 pazienti che ha valutato l'impatto della chemioterapia intraperitoneale rispetto alla terapia endovenosa nelle pazienti con tumore ovarico avanzato ottimamente citoridotte durante l'intervento chirurgico in termini di PFS e OS. [210, 212]

Riguardo agli outcome di beneficio si e' osservato:

- la chemioterapia intraperitoneale aumenta in maniera significativa la sopravvivenza globale (HR = 0.81) e la sopravvivenza libera da progressione ( HR = 0.78) nelle pazienti con tumore ovarico avanzato ottimamente citoridotte rispetto alla chemioterapia endovenosa
- la migliore schedula di somministrazione, timing, dose non sono state identificate.

Riguardo agli outcome di danno:

- La chemioterapia intraperitoneale ha fatto registrare un incremento significativo della tossicità' gastrointestinale (RR 1.71), fatigue (RR 2.32), febbre (RR 1.64), infezioni e complicanze da catetere (RR 3.34) che si e' tradotto nella precoce sospensione del trattamento nel 68% delle pazienti.

Per quanto fino ad ora descritto si ritiene di poter concludere che vi e' sufficiente evidenza che la terapia intraperitoneale si associ ad un beneficio in termini di PFS e OS nelle pazienti con tumore ovarico avanzato dopo citoriduzione ottimale. Le diverse schedule di trattamento utilizzate, la scarsa compliance al trattamento, la tossicità' significativamente aumentata, i bias dei diversi studi fanno giudicare nel complesso bassa la qualità' dell'evidenza e suggerisco un attento counseling con la paziente alla proposizione della terapia che comunque va effettuata in centri con elevata expertise.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere presa in considerazione presso istituzioni esperte. Il potenziale danno derivante da complicanze da catetere e tossicità deve essere discusso con la paziente.	Positiva debole

#### Appendice:

La sintassi di ricerca ( intraperitoneal chemotherapy) and (primary ovarian cancer) and cochrane review ha condotto a 10 voci bibliografiche: 2 lavori sono stati esclusi perche' riferiti alla chemio-ipertermia, 2 perche' focalizzati sulla prognosi dopo intervento chirurgico ottimale, e delle altre 6 revisioni di letteratura, e' stata scelta la review Cochrane piu' aggiornata e metodologicamente piu' forte.

### **La chemioterapia di mantenimento**

Alcuni sottogruppi di pazienti che hanno risposto ad una chemioterapia di prima linea potrebbero trarre beneficio da terapie di mantenimento, finalizzate al mantenimento della risposta alla chemioterapia e/o a ritardare la ripresa della malattia.

I risultati di uno studio randomizzato condotto dal GOG hanno mostrato che 12 cicli di paclitaxel q21 prolungano significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto a soli 3 cicli di paclitaxel di mantenimento in pazienti in risposta clinica completa dopo la chemioterapia di prima linea con platino e paclitaxel. [215, 216] Lo studio è stato interrotto precocemente sulla base di un'analisi ad interim che non ha consentito di osservare differenze in termini di OS a fronte di un'importante tossicità. Inoltre, i risultati dello studio italiano After 6, con un identico disegno, non hanno confermato i dati dello studio GOG in termini di miglioramento della PFS. [217] Una serie di evidenze derivate da studi clinici di fase III non hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza nell'effettuare una qualsiasi altra terapia di mantenimento dopo prima linea con topotecan, epirubicina, terapia ad alte dosi, chemioterapia intraperitoneale. [218-221] per cui ad oggi nessuna chemioterapia di mantenimento è raccomandata al completamento dei 6 cicli di carboplatino-paclitaxel.

Anche l'impiego di farmaci come gli anticorpi monoclonali anti Ca 125 non sembra essere associato ad alcun vantaggio clinico nel setting del mantenimento. A questa conclusione portano due studi clinici randomizzati in doppio cieco, condotti su pazienti in remissione clinica dopo terapia con carboplatino/taxolo, nei quali il mantenimento con anticorpo monoclonale (oregovomab o abagovomab) non ha fornito alcun vantaggio clinico in progression free survival e overall survival. [222, 223] Pertanto al momento non c'è alcuna indicazione ad utilizzare anticorpi monoclonali diretti contro il CA 125 come terapia di mantenimento.

Anche gli inibitori delle tirosin chinasi non trovano indicazione nel setting del mantenimento al completamento della prima linea di chemioterapia nel tumore ovarico. Uno studio randomizzato ha valutato come mantenimento l'inibitore del recettore dell'EGF erlotinib [224] senza dimostrare alcun vantaggio in PFS e OS nelle pazienti trattate. Due studi randomizzati hanno utilizzato inibitori orali delle tirosin chinasi con effetto antiangiogenetico, il pazopanib (studio AGO OV16 [225]) e il Nintetanib (studio AGO OV12 [226]) nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato al termine della terapia di prima linea. Gli studi hanno dimostrato entrambi un vantaggio significativo in termini di PFS (senza benefici in OS) per le pazienti trattate nel braccio sperimentale (pazopanib + 5.7 mesi; nintetanib + 0.8 mesi), ma la scarsa rilevanza clinica del risultato nello studio AGO OV 16 e i problemi di tossicità del pazopanib che hanno comportato il 58%



di riduzioni di dose nel braccio sperimentale, hanno impedito la registrazione dei due farmaci nel mantenimento di prima linea.

Il primo e attualmente unico farmaco biologico approvato per la terapia medica di I linea del carcinoma ovarico avanzato è il bevacizumab.

**Quesito PICO:** Nelle pazienti con tumore ovarico stadio FIGO IIIB-IV la somministrazione di Bevacizumab in combinazione e mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea si traduce in un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale, qualità di vita e tollerabilità rispetto alla sola chemioterapia?

- L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dalla metanalisi di Wu SY et al (2017) che ha analizzato lo studio GOG 218 e ICON 7 3076 pazienti. Nei due studi randomizzati (GOG218 e ICON7) la chemioterapia standard con carboplatino e taxolo è stata confrontata con la stessa chemioterapia somministrata in combinazione con bevacizumab e seguita da mantenimento con solo bevacizumab in pazienti con carcinoma ovarico di nuova diagnosi. I risultati dei due studi sono sovrapponibili per l'end point primario PFS e mostrano un incremento statisticamente significativo della progression free survival (12.7 vs 18.2 mesi nello studio GOG 218 e 16.0 vs 18.3 nello studio ICON7). I due studi non sono completamente sovrapponibili per una serie di caratteristiche: la durata del trattamento infatti differiva (15 mesi vs 12 mesi nel GOG 218 e ICON 7 rispettivamente) come pure differivano le dosi di bevacizumab utilizzate (15 mg/kg vs 7.5 mg/kg nel GOG 218 e ICON 7 rispettivamente) e le popolazioni cliniche arruolate (stadi III e IV con residuo microscopico di malattia nel GOG 218, stadi I-II ad alto rischio e stadi III-IV indipendentemente dal residuo di malattia nello studio ICON 7). [227, 228] Un'analisi *post.hoc* dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28.8 vs 36.6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a più alto rischio (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia e pazienti mai sottoposte ad intervento chirurgico). [227]

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato che:

l'aggiunta del Bevacizumab alla chemioterapia standard con carboplatino-paclitaxel in combinazione e mantenimento ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di PFS (HR 0.85) ma non di OS (HR 0.94) rispetto alla sola chemioterapia. Le pazienti ad alto rischio (stadi III con residuo tumore >1 cm, stadi IV e pazienti non operate) presentano il beneficio maggiore in termini di PFS (HR 0.76) e un vantaggio anche in termini di OS (HR 0.85)

Riguardo agli outcome di danno:

Il trattamento con Bevacizumab è associato ad un aumento della pressione arteriosa (RR 21.27, 95%CI 9.42-48.02), proteinuria (RR 4.77, 95%CI 2.15-10.61), sanguinamento (RR 3.16, 95%CI 1.59-6.30), perforazioni gastrointestinali (RR 2.76, 95%CI 1.51-5.03), trombosi arteriose (RR 2.39, 95%CI 1.39-4.10) e trombosi venose (RR 1.43, 95%CI 1.04-1.96).

Per quanto fino ad ora descritto si ritiene di poter concludere che il Bevacizumab associato alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel e proseguito come terapia di mantenimento nel tumore ovarico avanzato si traduce in un aumento di PFS i cui benefici possono essere considerati superiori alla tossicità del trattamento particolarmente nelle pazienti ad elevato rischio. Le differenti schedule di trattamento, dosi e durate di somministrazione, popolazioni cliniche arruolate e valutazioni di efficacia per sottogruppi derivati da analisi non pre-pianificate, fanno ritenere bassa la qualità dell'evidenza.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione	Positiva debole
Bassa	Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione	Positiva forte

#### Appendice

La sintassi di ricerca (bevacizumab) and (first line chemotherapy) and (ovarian cancer) and (randomized trial) ha condotto a 27 voci bibliografiche di cui 2 escluse perché focalizzate sul ruolo della chirurgia nel tumore ovarico, 2 perché descrittive il ruolo del bevacizumab nei tumori solidi in generale, 1 perché in finlandese, 4 perché descrittive il ruolo del bevacizumab nella recidiva, 3 perché review legate ai futuri scenari di trattamento nella prima linea del ca ovaio con Beva in combinazione a parp inibitori e immunoterapia, 1 perché focalizzata sulla tossicità intestinale, 1 perché focalizzata sul tasso di risposta al trattamento con il beva, 1 perché utilizza il Bevacizumab in combinazione alla terapia dose dense, 9 escluse perché review molto generiche sul Bevacizumab in tutti i setting di malattia e sui nuovi approcci nel trattamento di prima linea del tumore ovarico e 3 studi (2 studi randomizzati di fase 3 e una metanalisi dei 2) che sono oggetto di questo quesito.

Il Bevacizumab può essere combinato alla chemioterapia neoadiuvante sulla base di dati di letteratura che ne indicano la fattibilità e la sicurezza per il paziente, senza tuttavia avere dimostrato un beneficio in termini di PFS, OS e percentuale di pazienti con citoriduzione ottimale al momento della chirurgia di intervallo[229, 230]

**Quesito PICO:** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV la somministrazione di una ormonoterapia di mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino è raccomandabile in termini di miglioramento della progression free survival e della overall survival e tollerabilità?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito e' rappresentata da uno studio retrospettivo che ha analizzato il ruolo della ormonoterapia di mantenimento nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV sottoposte ad intervento chirurgico e successiva chemioterapia a base di platino. Lo studio ha analizzato 203 pazienti di cui 133 sottoposte a regolare FU al termine del trattamento a base di platino e 70 a ormonoterapia di mantenimento.[200]

Riguardo agli outcome di beneficio si e' osservato che

Lo studio ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS (OS mediana 102 vs 115 mesi su tutta la popolazione e 191 vs 106 mesi in quelle senza evidenza di malattia all'inizio della terapia di mantenimento per osservazione e ormonoterapia rispettivamente) e PFS (PFS mediana 26.4 vs 64.9 mesi su tutta la popolazione e 30 vs 81 mesi in quelle senza evidenza di malattia all'inizio della terapia di mantenimento per osservazione vs ormonoterapia rispettivamente) nel gruppo sottoposto a mantenimento con ormonoterapia

- Riguardo agli outcome di danno:

Lo studio non descrive la tossicita' dell'ormonoterapia e peraltro sono stati utilizzati diversi trattamenti dal tamoxifene, agli inibitori delle aromatasi agli analoghi del GnRH ciascuno con un profilo di tossicita' noto e generalmnte a basso impatto.

Per quanto fino ad aora descritto si ritiene di poter concludere che, sebbene con un livello di evidenza basso derivante dalla natura retrospettiva del trial, dalla popolazione arruolata non omogenea, dal lungo periodo di arruolamento (1981-2013), dai diversi trattamenti ormonali utilizzati e dall'incompletezza dei dati, il risultato estremamente interessante in una popolazione poco chemiosensibile e in un tumore raro, merita una validazione in studi prospettici randomizzati

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Bassa</b>	Nelle donne affette da carcinoma ovarico sieroso di basso grado in stadio II-IV sec. FIGO sottoposte a chemioterapia di prima linea a base di platino, l'ormonoterapia di mantenimento può essere presa in considerazione	<b>Positiva debole</b>

Appendice:

La sintassi di ricerca (low grade serous) and (ovarian cancer) and (maintenance) and (hormonal therapy) ha portato alla identificazione di 3 voci bibliografiche. 1 e' stata esclusa perche' focalizzata sulla recidiva, 1 sui futuri scenari terapeutici e 1 e' oggetto di questo quesito.

La scoperta che il tumore ovarico non sia rappresentato da una unica patologia ma da almeno 5 tumori diversi, come recentemente definito grazie alla maggiore caratterizzazione biomolecolare degli stesso, ha portato al riconoscimento che circa il 20% dei tumori ovarici di nuova diagnosi presenti la mutazione dei geni BRCA 1 e 2. Queste pazienti oggi beneficiano di una classe peculiare di farmaci rappresentata dai parp inibitori.

**Quesito (PICO):** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV con mutazione del BRCA la terapia di mantenimento con Olaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino è raccomandabile rispetto al placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata dallo studio pubblicato da Moore K, et al. nel 2018, [231] studio randomizzato in doppio cieco, condotto su 391 pazienti con carcinoma ovarico sieroso e endometrioide di alto grado con mutazione BRCA 1/2, stadio FIGO III-IV, in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel, avente come obiettivo la valutazione dell'impatto della terapia di mantenimento con Olaparib per 2 anni rispetto al placebo al termine del trattamento chemioterapico di prima linea e come endpoint di interesse PFS, PFS2, qualità di vita, tempo alla prima successiva chemioterapia (TFST) e alla seconda successiva chemioterapia (TSST), sopravvivenza globale e tollerabilità.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato:

- un'importante dilazione della progressione di malattia (PFS e PFS2) e della necessità di trattamenti a seguire (TFST e TSST), rispetto al braccio di controllo;
- un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (FACT-O TOI); tale outcome è particolarmente utile negli studi di terapia di mantenimento, dove risulta problematico modificare significativamente i parametri di qualità di vita di partenza, particolarmente buoni in questa fase della malattia/trattamento;
- un dato di sopravvivenza globale ancora immaturo, tuttavia la sostanziale proporzionalità dei rischi (curve in progressiva separazione, più o meno dilazionata) riscontrata per gli outcome intermedi (PFS, PFS2, TFST, TSST) è evidenza predisponente a un successivo riscontro di efficacia anche in termini di OS.

Riguardo agli outcome di danno:

- la maggioranza degli eventi avversi rilevati sono stati di grado 1 e 2 sec. CTC-AE v.4.0;
- gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequentemente osservati nelle pazienti trattate con Olaparib sono stati anemia (20 eventi in eccesso/100 pazienti) e neutropenia (4 eventi in eccesso/100 pazienti);
- gli eventi avversi ritenuti causa della interruzione della terapia in atto, soprattutto nausea e anemia, sono stati osservati in misura lievemente maggiore (9 eventi in eccesso 100 pazienti) nel braccio Olaparib rispetto al braccio di controllo;
- gli eventi avversi sono stati gestiti abitualmente attraverso una interruzione o riduzione di dosaggio, piuttosto che tramite discontinuazione del trattamento.

Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dalla terapia di mantenimento con Olaparib possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni.

Il disegno randomizzato a doppio cieco, l'effettuazione di analisi di sensibilità per gli outcome critici di efficacia e la rigorosa conduzione dello studio SOLO-1 hanno consentito di minimizzare il *risk of bias*. Nel giudizio di *maturità* delle evidenze di tipo *tempo a evento*, si è ritenuta adeguata un'osservazione di almeno il 50% degli eventi richiesti (*required information*) per il piano di analisi finale. Si è occasionalmente proceduto a un *downgrade per imprecision* di 1 livello in presenza di limiti di confidenza del 95% (relativamente agli effetti assoluti del trattamento) sufficientemente ampi da rendere possibili conclusioni cliniche di segno opposto.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La terapia di mantenimento con Olaparib dovrebbe essere presa in considerazione per le pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado, stadio FIGO III-IV con mutazione del BRCA dopo chemioterapia di prima linea a base di platino	Positiva forte

#### Appendice

- La sintassi di ricerca ('ovarian cancer'/exp OR ovarian cancer) AND ('maintenance'/exp OR maintenance) AND ('olaparib'/exp OR olaparib) AND [randomized controlled trial]/lim) AND [232]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) ha condotto a 23 voci bibliografiche.
- 21 voci sono state scartate dal titolo perché riferite alla recidiva
- 1 voce è stata scartata dopo lettura dell'abstract perché riferita ad una expert opinion sui parp in generale nel trattamento del carcinoma ovarico con un particolare riferimento allo studio Solo 1

### 9.3 Terapia di II linea

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativo in una minoranza delle pazienti.

L'istologia sierosa, la presenza della mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al trattamento. Fino a pochissimo tempo fa (Consensus sul carcinoma ovarico Tokyo 2015) l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica al momento della ripresa di malattia era l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI). Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con il PFI. Le pazienti recidivate si distinguono in **refrattarie** (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino sensibili** (PFI > 12 mesi). Attualmente, pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante per la scelta della terapia, altri aspetti (terapia ricevuta in prima linea, stato mutazionale del BRCA, idoneità o meno della paziente a ricevere un ritrattamento a base di platino) vanno prese in considerazione [233].

Si preferisce pertanto oggi parlare di Treatment Free Interval e di dividere le pazienti recidivate in quelle candidate ad un ritrattamento con platino e quelle non elegibili per tale terapia.

Nelle **pazienti non elegibili per ritrattamento con platino**, incluso le refrattarie e resistenti secondo PFI la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, la gemcitabina, il taxolo settimanale, la trabectedina. Lo studio di Gordon et al [234] ha mostrato che la doxorubicina liposomiale, è più attiva del topotecan sebbene un prolungamento significativo della sopravvivenza è stato riscontrato nelle pazienti parzialmente platino sensibili ma non nelle resistenti. Per il miglior profilo di tossicità la doxorubicina liposomiale peghilata viene ritenuta il farmaco di scelta. Nello studio MITO 3 la doxorubicina liposomiale è risultata superiore alla

gemcitabina in termini di qualità di vita ed in termini di PFS nelle pazienti platino sensibili. [235]. Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie rispetto alla monoterapia nelle pazienti resistenti e refrattarie. Lo studio Aurelia ha testato l'aggiunta di bevacizumab concomitante a chemioterapia (taxolo settimanale o topotecan settimanale o doxorubicina liposomiale in pazienti non pretrattate con bevacizumab), fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS rispetto alla sola chemioterapia. Una recente analisi post hoc ha mostrato nella coorte di pazienti trattata con taxolo settimanale in associazione a bevacizumab una migliore OS rispetto al taxolo settimanale in monoterapia. Molto interessanti anche i dati di qualità di vita che mostrano il beneficio a favore della combinazione di chemioterapia + bevacizumab. [236, 237] Alla luce di questi dati, il trattamento è stato approvato in Europa (EMA), ma non è rimborsato in Italia (AIFA).

Nelle pazienti potenzialmente ricandidabili a trattamento con platino, ma non candidate a rechallenge per varie ragioni e con PFI tra 6 e 12 mesi, uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale in termini di PFS e OS. [238] In tale studio venivano arruolate anche pazienti resistenti per le quali non si riscontrava differenza tra i due bracci di trattamento. [239, 240] Non è ancora disponibile uno studio di confronto tra la combinazione trabectedina/doxorubicina liposomiale e una chemioterapia a base di platino nelle pazienti tra 6 e 12 mesi. E' stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Tuttavia i risultati dello studio MITO 8 (che ha confrontato la sequenza platino seguita da agente singolo non platino vs la sequenza opposta) pubblicati sul Journal of Clinical Oncology [241] non hanno confermato questa ipotesi, osservando nel confronto tra agente singolo non platino (doxorubicina liposomiale peghilata nel 90% dei casi) e combinazioni a base di platino una maggiore efficacia della sequenza platino seguita da non platino. Uno studio italiano prospettico randomizzato recentemente concluso i cui risultati non sono ancora disponibili, chiarirà se la combinazione trabectedina -doxorubicina liposomiale peghilata, somministrata prima del platino, sia in grado di rendere più efficace la successiva terapia a base di platino e l'outcome complessivo sfruttando l'effetto di sequenza di somministrazione trabectedina-platino per sfruttarne i meccanismi di azione complementari. (INNOVATION trial)

Nelle pazienti che sono elegibili al ritrattamento con platino la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino. Gli schemi con carboplatino e taxolo e carboplatino e gemcitabina si sono dimostrati superiori al carboplatino come agente singolo. [242].

Lo schema con carboplatino e doxorubicina liposomiale è risultato più efficace di carboplatino e taxolo in termini di PFS (HR, 0.821; 95% CI, 0.72 to 0.94; P = .005); con un PFS mediano di 11.3 mesi verso 9.4 mesi rispettivamente, ma non di OS, in associazione ad un migliore profilo di tossicità. [243].

In aggiunta alla doppietta a base di platino la decisione terapeutica attualmente deve considerare l'agente biologico da associare alla chemioterapia. Due opzioni sono disponibili: l' antiangiogenetico bevacizumab e i PARP inibitori.

Lo studio OCEANS ha testato l'aggiunta di bevacizumab in combinazione a carboplatino e gemcitabina ed in mantenimento fino a progressione dimostrando un vantaggio in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio trattato con sola chemioterapia. [244] Tale trattamento ha ricevuto la rimborsabilità AIFA solo per pazienti non pretrattate con bevacizumab alla prima recidiva platino sensibile e solo per la prima recidiva platino-sensibile. Lo studio GOG 213 ha dimostrato un vantaggio ai limiti della significatività statistica in termini di OS (42.2 vs 37.3 mesi HR:0.82; p= 0.056) per la combinazione carboplatino-paclitaxel-bevacizumab verso la sola chemioterapia nella recidiva platino sensibile di tumore ovarico, confermando l'attività degli antiangiogenetici in questo setting di malattia [245]

Recentemente lo studio AGO2.21, presentato in forma preliminare al congresso ESMO 2018, ha mostrato superiorità della combinazione di carboplatino doxorubicina liposomiale bevacizumab rispetto a carboplatino gemcitabina bevacizumab sia in termini di PFS che di OS. La associazione di carboplatino doxorubicina liposomiale e bevacizumab non è ancora rimborsata in Italia.

Lo studio MITO 16 B presentato all'ASCO 2018 ha confermato l'efficacia di bevacizumab in questo setting anche in pazienti pretrattate con bevacizumab in prima linea. Anche tale indicazione al ritrattamento non è ancora approvata in Italia.

Lo studio 19 ha testato l'efficacia del PARP inibitore olaparib come mantenimento dopo chemioterapia in carcinomi sierosi di alto grado con mutazione somatica o germinale del BRCA, mostrando un significativo



vantaggio in termini di PFS (HR: 0.18) e con una proporzione superiore al 15 % di pazienti trattate che hanno ricevuto la terapia con olaparib per oltre 5 anni[246]. Lo studio di fase 3 confirmatorio Solo 2 ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS (5.5 mesi vs 19.1 mesi) per il mantenimento con Olaparib nei pazienti platino sensibili con mutazione germinale del BRCA in risposta al platino (HR: 0.30  $p < 0.0001$ ) [247] La terapia con olaparib è stata approvata da EMA in Europa ed è rimborsata in Italia. Di notevole interesse è la possibilità di utilizzare i PARP inibitori anche nelle pazienti non BRCA mutate (germline) ma con deficit della ricombinazione omologa. All'ESMO 2016 sono stati presentati i dati del primo studio con un altro PARP inibitore, il Niraparib, come strategia di mantenimento nelle pazienti platino responsive con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico: lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS per Niraparib sia nelle pazienti con mutazione germinale di BRCA (5.5 vs 21 mesi: HR: 0.27;  $p < 0.0001$ ) sia nelle pazienti senza mutazione germinale (PFS 3.9 vs 9.3 mesi; HR:0.45;  $p < 0.0001$ ) [92]

Attualmente il niraparib è approvato come terapia di mantenimento in pazienti rispondenti al platino indipendentemente dallo stato mutazionale. Analoghi risultati sono stati presentati per un altro PARP inibitore, il rucaparib nello studio ARIEL3 [122]. Lo studio effettuato nelle stesse indicazioni ha mostrato una progression-free survival mediana in pazienti BRCA-mutate di 16.6 mesi nelle pazienti trattate con rucaparib vs 5.4 months nel gruppo placebo (hazard ratio 0.23 [95% CI 0.16–0.34];  $p < 0.0001$ ). Nelle pazienti con homologous recombination deficient la PFS è stata di 13.6 mesi verso 5.4 months. Nella popolazione complessiva la PFS è stata 10.8 mesi vs 5.4 months (HR 0.36 [0.30–0.45];  $p < 0.0001$ ). In sostanza tutti gli studi con PARP inibitori mostrano il massimo vantaggio nelle pazienti con mutazione, sebbene tutte le pazienti abbiano un beneficio in termini di PFS. Rucaparib non è ancora rimborsato in Italia ma è disponibile nell'ambito di un Expanded Access Programme.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, quando il Bevacizumab non è stato precedentemente utilizzato	Positiva forte
Moderata	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidata a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, anche quando il Bevacizumab non è stato precedentemente utilizzato	Positiva debole

In termini di nuove prospettive le combinazioni di immunoterapia e PARP inibitori e di immunoterapia e antiangiogenetiche sono attualmente in valutazione in trials controllati. Le recenti conoscenze relative alle caratteristiche biologiche dei diversi istotipi di carcinoma ovarico che riceveranno in futuro trattamenti diversificati. Studi retrospettivi suggeriscono che i tumori sierosi di basso grado riconoscano nell'immunoterapia e nei MEK inibitori le loro strategie target, mentre i tumori a cellule chiare potrebbero beneficiare della radioterapia e degli inibitori delle tirosin chinasi. Gli studi prospettivi in corso risponderanno ad entrambi i quesiti.

I farmaci check point inhibitors con funzione di immunomodulazione utilizzati in monoterapia nella recidiva platino resistente non hanno dimostrato efficacia nella recidiva di carcinoma ovarico. I trial randomizzati oggi ongoing in tutti i setting di malattia sono orientati a testare il ruolo delle combinazioni [248]

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidate a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, quando il Bevacizumab non e' stato precedentemente utilizzato	<b>Positiva forte</b>
<b>Moderata</b>	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidate a trattamento con platino la aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione, anche quando il Bevacizumab non e' stato precedentemente utilizzato	<b>Positiva debole</b>

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	Nelle pazienti con malattia recidivata e ricandidate a trattamento con platino, responsive al platino, l'aggiunta di parp inibitori (Olaparinb, Niraparib, Rucaparib) come mantenimento dopo chemioterapia a base di platino dovrebbe essere presa in considerazione indipendentemente dallo stato mutazionale	<b>Positiva forte</b>

#### 9.4 Il ruolo della radioterapia nella gestione del tumore dell'ovaio

Nella malattia ovarica la radioterapia trova indicazione, così come tradizionalmente in altre patologie oncologiche, nell'ambito della palliazione di sintomi quali dolore, sanguinamento, dispnea per impegno mediastinico. Precedenti esperienze di pan-irradiazione dell'addome con dosi totali di circa 30 Gy sono state abbandonate per la scarsa efficacia ma soprattutto per l'elevata tossicità [1-2].

Esistono esperienze in letteratura di trattamenti definiti Involved Fields (IFRT), ovvero mirati alla sede di recidiva se localizzata, con discreto controllo locale ed accettabile tossicità. Le dosi erogate in questo caso sono tra i 50 ed i 60 Gy in frazionamento convenzionale (1.8 – 2 Gy per frazione) [3,4].

Negli ultimi anni l'evoluzione tecnologica in radioterapia ha portato allo sviluppo di tecniche avanzate in grado di modulare la dose a beneficio del volume target con netta riduzione della tossicità agli organi circostanti (IMRT). Tra queste la radioterapia stereotassica (STR). Per radioterapia stereotassica si intende un trattamento erogato in poche frazioni (1, 3, 5 generalmente) e somministrato con alta dose per frazione (da 8 a 25 Gy). Dal punto di vista radiobiologico la somministrazione di elevate dosi di radiazioni in singola seduta sembra aumentare l'effetto killer sulle cellule tumorali [5,6]. La stereotassi è adeguata per il trattamento di lesioni di piccole dimensioni e le prime esperienze sono state condotte su secondarismi cerebrali per le caratteristiche di immobilità degli stessi e per la agile riproducibilità tecnica. Successivamente è stato possibile estendere la tecnica anche alle lesioni viscerali e linfonodali extracraniche [7].

L'ottima conformazione di dose al volume della lesione tumorale e la rapida caduta di dose al contorno consentono rispettivamente il rilascio di dosi elevate alla lesione e il massimo risparmio degli OARs nelle zone circostanti, con conseguente massimo beneficio clinico e riduzione del rischio di tossicità (ottimizzazione dell'indice terapeutico) rendendo possibile re-irradiare aree già sottoposte a precedente trattamento condotto a dosi radicali.

Per la corretta definizione del volume di irradiazione e degli organi a rischio (OARs) limitrofi si utilizzano gli esami diagnostici (RM, TC, PET-TC), mediante fusione (rigida o elastica) di immagini con la TC di simulazione. Per la corretta erogazione del trattamento stereotassico è necessaria l'immobilizzazione adeguata del paziente, che consenta un facile e riproducibile posizionamento. In base alla sede della lesione da irradiare si utilizzano maschere termoplastiche personalizzate (lesioni testa-collo-torace superiore) e cuscini a vuoto personalizzati (lesioni a livello del torace, dell'addome, della pelvi)

La stereotassi può essere eseguita con acceleratori lineari convenzionali o con apparecchi dedicati (Cyberknife per esempio). Il piano di trattamento stereotassico prevede l'utilizzo di un numero elevato di fasci non complanari o archi multipli di radiazioni ionizzanti [8].

Sulla base del numero di frazioni erogate si definisce: i) radiochirurgia stereotassica (SRS) un trattamento eseguito in singola frazione; ii) radioterapia stereotassica (SRT) un trattamento frazionato in più di una frazione (in genere fino a un massimo di 5 frazioni) [7].

Le caratteristiche non invasive della tecnica, gli ottimi risultati delle esperienze in pazienti oligometastatici affetti da varie patologie oncologiche e l'utilizzo curativo della tecnica anche come unico approccio nel tumore polmonare o prostatico in stadio iniziale, hanno condotto all'applicazione anche nelle malattie ginecologiche.

In letteratura le casistiche sono alquanto eterogenee, ovvero relative ad irradiazione di secondarismi da malattia ginecologica cervicale, endometriale, vulvare o vaginale, comunque con risultati di ottimo controllo di malattia (sino al 96%) e basso profilo di tossicità [9].

Un recente studio retrospettivo su 83 pazienti, per un totale di 156 lesioni trattate, affette da malattia ovarica oligometastatica, trattate con stereotassi e valutate radiologicamente sia al primo follow up (generalmente a 3 mesi dal termine della terapia) che all'ultimo disponibile, ha dimostrato elevato controllo locale, maggiore risposta delle lesioni linfonodali rispetto a quelle viscerali, ritardo della ripresa di chemioterapia di 7,4 mesi nel 52 % dei casi e di 1 anno nel 28%. Per il controllo locale una correlazione significativa è emersa per le pazienti senza residuo di malattia alla prima chirurgia, per gli stadi I e II (vs III e IV) ed infine per le pazienti che avevano ricevuto meno di 3 schemi di chemioterapia prima dell'inizio della stereotassi alla ricaduta

localizzata. Nessuna differenza è emersa nei diversi tipi istologici ma da segnalare che nella malattia della granulosa, tipicamente a lento accrescimento, la ripresa locale è avvenuta a 24 mesi. Inoltre lo studio ha dimostrato un basso profilo di tossicità acuta e tardiva, con bassa incidenza di tossicità di grado 1-2 e nessun grado 3-4. [10].

Un ulteriore studio collaborativo retrospettivo multicentrico, attualmente il più grande ed in corso di pubblicazione, eseguito su 261 pazienti per un totale di 449 lesioni valutando la risposta a 24 mesi, ha confermato un elevato controllo locale di malattia ed il basso tasso di tossicità acuta e tardiva [11]. Lo studio, focalizzato su aspetti strettamente radioterapici volumetrici e tecnici, nonché biologici quali la dose biologicamente efficace (BED), ha dimostrato la maggiore probabilità di risposta completa per target di dimensioni inferiori ai 18 cm<sup>3</sup> e confermato il dato della migliore risposta della malattia linfonodale rispetto a quella viscerale. Osservazioni relative alla dose/frazione sono oggetto di considerazione in ambito scientifico radioterapico anche nel confronto con le dosi e volumi utilizzati in altre patologie generalmente più radioresistenti della malattia ovarica [11].

Non esistono attualmente studi randomizzati di confronto con chemioterapia e/o chirurgia.

Riassumendo è possibile considerare un ruolo attivo, esclusivo o associato a chemioterapia, della radioterapia mirata stereotassica nella malattia ovarica oligometastatica sia come strumento per ritardare la ripresa della chemioterapia, sia come strumento di controllo locale dei foci attivi nelle pazienti in corso di terapia di mantenimento se giudicata non a rischio di complicanze nell'associazione fra le due metodiche terapeutiche. La tecnica è efficace, non invasiva, sicura e di basso impatto in termini di tossicità locale o ematologica, generalmente è molto ben percepita dalle pazienti.

### Riferimenti bibliografici

- 1) National Comprehensive cancer Network. National Comprehensive cancer Network Guidelines version 2.2015 Ovarian Cancer. NCCN Web Site. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 2) Dembo AJ, Bush RS, et al. Current Concepts in Cancer: Ovary-Treatment of Stage III and IV. Choice of operative Therapy Based on prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 8,893-7
- 3) Albuquerque KV, Singla R, Potkul RK, et al. Impact of tumor volume-directed involved field radiation Therapy integrated in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 96 (2005) 701-704
- 4) Lee SW, Park SM, Kim YM, et al. Radiation Therapy is a treatment to be considered for recurrent epithelial ovarian cancer after chemotherapy. *Tumori*, 97: 590-595, 2011
- 5) Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*. 2003;300(5622):1155-9.
- 6) Haimovitz-Friedman A, Kan CC, Ehleiter D, Persaud RS, McLoughlin M, Fuks Z, Kolesnick RN. Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *J. Exp. Med.* 1994;180(2): 525-535.
- 7) Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, Hevezi JM, Janjan NA, Larson DA, Mehta MP, Ryu S, Steinberg M, Timmerman R, Welsh JS, Rosenthal SA; American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American College of Radiology. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):326-32.
- 8) Gruppo di Studio AIRO Tosco Umbro. La radioterapia stereotassica nel trattamento della malattia oligometastatica – Position paper; 2019. <https://www.radioterapiaitalia.it/linee-guida-raccomandazioni/raccomandazioni-e-position-paper>
- 9) Kunos CA, Brindle J, Waggoner S, et al.: Phase II Clinical Trial of Robotic Stereotactic Body Radiosurgery for Metastatic Gynecological Malignancies. *Front Oncol* 2012 Dec 5; 2:181 doi 10.3389/fonc.2012.00181 eCollection 2012

- 10) Lazzari R, Ronchi S et al Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: a Step Towards a Drug Holiday. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Jul 1;101 (3):650-660. Doi.1016/j.ijrobp.2018.03.058. Epub 2018 Apr 4.
- 11) Macchia G, Lazzari R, et al: A Large, Multicentric, Retrospective Study on Efficacy and Safety Of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian cancer (MITORT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *The Oncologist* 2019; 24: 1-10

## 10. Tumori a basso grado di malignità (borderline)

I tumori borderline dell'ovaio furono descritti per la prima volta nel 1929 come tumori "semi-maligni" Rappresentano il 10-20% di tutti i tumori epiteliali dell'ovaio con un'incidenza di 1.8-4.8 per 100,000 donne l'anno[249] Approssimativamente il 70-90% dei tumori borderline si presenta al I stadio alla diagnosi con una sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%. A differenza delle pazienti con carcinomi ovarici francamente invasivi, le donne con tumori borderline dell'ovaio tendono ad essere più giovani (età media 40 anni) e, anche per questo, spesso candidabili a chirurgia fertility sparing [250]

La nuova classificazione WHO 2014 utilizza la definizione "atypical proliferative tumor" come sinonimo di "borderline tumor", abbandonando la precedente dicitura di "tumori a basso potenziale di malignità".

### ANATOMIA PATOLOGICA

Nonostante la distinzione tra borderline e carcinomi ovarici invasivi non rappresenti solitamente un problema diagnostico dal punto di vista istologico, i tumori borderline possono essere talvolta associati a microinvasione, carcinoma intraepiteliale, coinvolgimento linfonodale ed impianti peritoneali non invasivi: in questi casi la corretta definizione diagnostica può risultare di non semplice attribuzione.

La distinzione di tali forme dalla controparte benigna (cistoadenomi) è altrettanto importante, e un'over-diagnosi dovrebbe essere attentamente evitata, date le importanti implicazioni in termini di staging e follow up.

Macroscopicamente si presentano come cisti multiloculate, a contenuto fluido e con multiple proiezioni papillari. E' sempre necessario operare un adeguato campionamento della massa ovarica per una corretta diagnosi differenziale tra le forme borderline e il carcinoma invasivo dell'ovaio, anche perchè le diverse forme possono coesistere all'interno della stessa massa (soprattutto nel caso dei tumori mucinosi).

Per quanto la categoria dei tumori borderline sia ormai ben consolidata dal punto di vista anatomo-patologico, rimangono ad oggi aperti alcuni elementi di discussione. Gli aspetti più controversi riguardano il significato dell'architettura papillare (tumori borderline tipici vs micropapillari-cribriformi), degli impianti peritoneali (invasivi vs non invasivi), della microinvasione stromale, del coinvolgimento della superficie ovarica e del washing peritoneale.

I criteri istologici per la diagnosi di tumori borderline includono: le atipie nucleari, la stratificazione dell'epitelio, la formazione di papille microscopiche e l'assenza di invasione stromale [250]

I tipi istologici includono il sieroso (il più comune 53.3%), il mucinoso (secondo per incidenza 42.5%), il sieromucinoso, l'endometriode, il tumore a cellule chiare e i tumori a cellule di transizione (o di Brenner). Gli ultimi tre istotipi sono particolarmente rari [249]

#### *Tumori sierosi borderline o tumori sierosi proliferativi atipici (SBT):*

Macroscopicamente si presentano come tumori cistici uni o multiloculari, con o senza proliferazione epiteliale sulla superficie. Circa 1/3 dei SBTs è bilaterale. Istologicamente sono caratterizzati da un'architettura papillare ramificata e da pseudopapille, rivestite da proliferazioni epiteliali architettralmente complesse. Le cellule epiteliali sono tipicamente colonnari, frammiste ad un numero variabile di cellule ciliate. L'atipia nucleare è lieve-moderata.

La nuova classificazione WHO 2014, concorda nel definire tumori sierosi borderline ovarici i tumori sierosi cistici con più del 10% di architettura con caratteristiche borderline. Le restanti forme con frazione tumorale borderline inferiore al 10%, vengono definiti "cistoadenomi sierosi con proliferazione focale epiteliale".

In immunohistochimica i SBTs sono caratterizzati da espressione di WT1, PAX 8, Bcl-2, recettori per estrogeni e progesterone.

Il termine “microinvasione” è stato recentemente revisionato dalla classificazione WHO 2014, che la definisce come presenza di cellule eosinofile isolate o cluster di cellule all’interno dello stroma, che ricordano morfologicamente le cellule epiteliali di rivestimento delle papille. I foci di microinvasione non devono superare i 5 mm di ampiezza. Al contrario nidi solidi o ghiandole cribriformi che ricordano i carcinomi di basso grado, precedentemente classificati come microinvasione se inferiori a 5 mm, vengono attualmente definiti tumori di basso grado indipendentemente dalla dimensione.

La natura delle cellule epiteliali dei foci di microinvasione non è stata ancora completamente delucidata. In ogni caso, la microinvasione non è considerata un fattore prognostico negativo.

La variante micropapillare dei tumori sierosi borderline è stata recentemente definita come un sottotipo distinto di SBT, rappresentandone circa il 5-15 %. Inizialmente descritta da Kurman come “carcinoma sieroso di basso grado non invasivo”, è attualmente rinominata come “tumore borderline sieroso-variante micropapillare” nella nuova classificazione WHO 2014.

Istologicamente tale variante è caratterizzata dall’assenza di papille ramificate e dalla presenza sia di papille filiformi allungate, sia di epitelio cribriforme che riveste le pareti cistiche, con almeno un’area di crescita micropapillare o cribriforme di estensione superiore ai 5 mm. Tale criterio dimensionale ed un grado maggiore di atipia nucleare rispetto ai SBT convenzionali sono parametri fondamentali per la definizione di variante micropapillare. Forme con pattern micropapillare in assenza di tali criteri diagnostici devono essere classificati come “tumori sierosi borderline con focali aspetti micropapillari”.

Il significato clinico e biologico di tali varianti rimane controverso. Kurman suggerisce come possa trattarsi di un’entità intermedia tra i tumori sierosi borderline e i tumori sierosi di basso grado. In ogni caso la presenza di un pattern micropapillare da solo non rappresenta un fattore prognostico indipendente.

Hannibal et al [251], nello studio di coorte Danese, non hanno osservato differenze in termini di sopravvivenza tra varianti micropapillari e forme convenzionali, anche se le prime erano più frequentemente associate a stadi avanzati di malattia e alla presenza di impianti peritoneali invasivi (27% vs 13%). Anche i dati sul rischio di recidiva sono conflittuali: mentre alcuni studi suggeriscono tassi di recidiva più alti per le forme micropapillari [252, 253] altri non confermano tale dato [254-257] In ogni caso, al momento la gestione clinica delle varianti micropapillari non differisce da quella delle forme convenzionali.

La progressione dei SBTs in carcinoma sieroso dell’ovaio di basso grado è complessivamente del 5% [258]

#### *Tumori mucinosi borderline o tumori proliferativi atipici mucinosi (MBT):*

Rappresentano il 35-45% dei tumori borderline. Sono solitamente unilaterali e di grandi dimensioni, con una superficie liscia e un contenuto multiloculato. Sono rivestiti da epitelio colonnare mucinoso con differenziazione gastrica o intestinale, con invaginazioni papillari o pseudopapillari. Almeno il 10% dell’epitelio deve presentare un incremento della proliferazione con invaginazioni papillari o pseudostratificazione e atipia nucleare da lieve a moderata.

Dal punto di vista immunoistochimico sono caratterizzati da negatività per WT1, recettori per estrogeni e progesterone.

In letteratura non sono riportati casi di tumore borderline mucinoso associati alla presenza di impianti peritoneali.

I tumori ovarici mucinosi rappresentano un’entità eterogenea, con una frequente coesistenza di forme adenomatose, borderline ed invasive all’interno di una stessa lesione, suggerendo una possibile progressione patogenetica adenoma-carcinoma.

Anche per le forme mucinose esiste la possibilità di riscontro di microinvasione stromale, definita come presenza di singole cellule o cluster di cellule all’interno dello stroma con un’estensione massima di 5 mm. Come per le forme sierose non è stata accertata associazione con prognosi più sfavorevole.

Il 40-55% dei MBT può esser associato a carcinomi intraepiteliali, caratterizzati da atipia nucleare severa che si differenzia nettamente dall’epitelio circostante. Nonostante alcuni studi riportino un aumentato rischio di recidiva per tali forme, non è stata osservata differenza in termini di sopravvivenza.

#### *Tumori sieromucinosi o tumori sieromucinosi proliferativi atipici (SMBT):*



Precedentemente nominati come tumori borderline mucinosi endocervical-type, sono stati formalmente riconosciuti come entità a sè stante dalla nuova classificazione WHO 2014. Rappresentano il 5-7% di tutti i tumori borderline. Solitamente si presentano come cisti uniloculari di 8-10 cm di diametro, spesso con papille intracistiche. Nel 30-70% dei casi sono associati ad endometriosi: potrebbero originare da una differenziazione mucinosa di cisti endometrioidiche atipiche.

Istologicamente sono caratterizzati da aspetti architettureali simili ai SBT, ma le papille sono rivestite in misura variabile da cellule mucinose di tipo endocervicale, sierose simil tubariche, endometrioidi. Possono essere associati a microinvasione e a carcinoma intraepiteliale come le forme sierose e mucinose.

*Tumori endometrioidi borderline o tumori endometrioidi proliferativi atipici:*

La nuova classificazione WHO definisce due tipi di tumori endometrioidi borderline: l'intracistico e l'adenofibromatoso. Il primo evolve da un adenofibroma endometrioide, il secondo da un cistoadenoma endometrioide o da una cisti endometrioide. Sono frequentemente caratterizzate da mutazioni a carico di ARD1A e PI3K.

*Tumori a cellule chiare o tumori a cellule chiare proliferativi atipici:*

Sono molto simili agli adenomi a cellule chiare. Sono caratterizzati da strutture papillari, solide, con componenti desmoplastiche e stroma ialino e atipie nucleari di alto grado. Il tumore a cellule chiare può essere associato alla Sindrome di Lynch o all'endometriosi ed è il sottotipo istologico maggiormente associato a sintomi paraneoplastici (tromboembolia e ipercalcemia). [258]

*Tumori di Brenner borderline o tumori di Brenner proliferativi atipici:*

Precedentemente chiamati a cellule transizionali. I tumori di Brenner sono associati ad altri tumori epiteliali in più del 25% casi. I tumori di Brenner borderline dell'ovaio hanno una proliferazione epiteliale maggiore rispetto ai tumori di Brenner, potendo essere significativamente grandi (in media 18 cm). Anche i tumori di Brenner borderline possono contenere al loro interno aree di carcinoma intraepiteliale. [258]

Approssimativamente il 65-70% dei tumori sierosi borderline e il 90% dei mucinosi borderline alla diagnosi sono di stadio I. La disseminazione extra-ovarica (stadio II e III) si presenta nel 30-35% dei sierosi e solo nel 10% dei mucinosi [250] Gli altri tumori borderline (endometrioide, a cellule chiare e di Brenner) sono più frequentemente di stadio I e monolaterali.

Per impianti peritoneali si intende la proliferazione epiteliale architetturale complessa a livello peritoneale (presente nel 20-30% dei tumori borderline dell'ovaio). Sono stati suddivisi in impianti peritoneali invasivi e non invasivi: i primi sono a prognosi peggiore, con proliferazione epiteliale rigogliosa di papille e risposta stromale di tipo desmoplastico; i non invasivi a prognosi migliore, con proliferazione superficiale o invaginazione submesoteliale.

La nuova classificazione WHO 2014 ha abbandonato tale distinzione tra impianti invasivi non invasivi: ogni impianto con caratteristiche di invasività viene classificato come carcinoma sieroso di basso grado peritoneale, riflettendone il comportamento biologico sovrapponibile. La consensus europea sul carcinoma ovarico, però, rifiuta la classificazione WHO e distingue i tumori borderline con impianti invasivi dai carcinomi sierosi di basso grado proponendo la chemioterapia adiuvante solo a questi ultimi.

## DIAGNOSI

Almeno il 30% delle pazienti con tumore borderline dell'ovaio è asintomatica alla diagnosi; nel 50-60% si presenta all'attenzione del ginecologo con sintomi aspecifici: ad esempio dolore pelvico e dispareunia. Le masse pelviche possono essere palpate alla visita ginecologica ma, più frequentemente, sono di riscontro incidentale durante l'ecografia transvaginale di routine.

Non esistono caratteristiche ultrasonografiche specifiche associate ai tumori borderline dell'ovaio. Anche per ecografisti esperti si tratta spesso di masse difficilmente classificabili. Di solito i sierosi si presentano come masse uniloculari-solide o multiloculari-solide con papille irregolari e profonde, setti irregolari e pareti interne irregolari, le cisti possono essere anecogene o essere a contenuto a vetro smerigliato, a volte bilaterali. I tumori borderline dell'ovaio sottotipo mucinoso, invece, hanno caratteristiche differenti: sono unilaterali nel >95%, più grandi (diametro di 20-22 cm), multiloculari (con >10 loculi), a contenuto liquido o

a vetro smerigliato. La presenza di tumori mucinosi ovarici bilaterali deve far escludere inizialmente un tumore primitivo di altra origine (del tratto gastrointestinale) [249]

Anche il CA125 è un marcatore poco specifico. Il suo dosaggio aumenta in un'ampia varietà di condizioni cliniche: tumori, mestruazione, ovulazione, endometriosi, patologie epatiche, malattie infiammatorie e cisti funzionali. La combinazione di CA125, human epididymis protein 4 (HE4) e stato menopausale aumentano il rischio della presenza di tumore ovarico maligno. Alcuni studi hanno dimostrato che il CA 125 preoperatorio è più facilmente aumentato nei tumori sierosi rispetto a quelli mucinosi e nei tumori di stadio avanzato piuttosto che in quelli di basso grado [259, 260]

### FATTORI DI RISCHIO

Il fattore prognostico più importante è lo stadio FIGO. Anche se alcuni autori hanno descritto tra i fattori prognostici l'aspetto istologico micropapillare e la microinvasione, ad oggi non sono stati confermati. Risultano invece significativi dal punto di vista prognostico gli impianti peritoneali, specialmente se invasivi, tanto da venir presi in considerazione come secondo fattore prognostico in importanza dopo lo stadio FIGO. E' interessante osservare come il sottotipo istologico (sieroso o mucinoso) e l'invasione linfonodale non sono stati confermati come fattori di rischio indipendenti. [261]

### TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento primario dei tumori borderline dell'ovaio (BOT) è chirurgico e deve associarsi, secondo i requisiti FIGO, ad uno staging intraoperatorio completo che comprenda isterectomia, annessiectomia bilaterale, omentectomia, washing peritoneale con citologia, resezione di eventuali localizzazioni peritoneali, biopsie peritoneali multiple addomino-pelviche. L'importanza di un adeguato staging peritoneale risiede nel ruolo prognostico primario dell'eventuale riscontro di impianti di tipo invasivo, che si localizzano preferenzialmente sull'omento o sulla superficie peritoneale.

Il ruolo della linfadenectomia pelvica e paraortica è stato lungamente dibattuto in passato: nonostante il coinvolgimento linfonodale possa essere presente nel 21-29% dei casi [262, 263] i survival e recurrence rate di pazienti con e senza coinvolgimento linfonodale si sono dimostrati simili; per questo la linfadenectomia sistematica non è routinariamente consigliata,

In caso di neoplasie mucinose lo staging deve essere completato dall'appendicectomia complementare, per escludere la possibilità di una primitività appendicolare

Lo staging chirurgico può essere eseguito contestualmente al trattamento chirurgico primario in caso di diagnosi estemporanea intraoperatoria suggestiva per BOT. La chirurgia di restaging è particolarmente consigliata in caso di tumori borderline con aspetti micropapillari che si associano a un elevato rischio di impianti peritoneali. L'approccio chirurgico può essere di tipo laparotomico o mininvasivo. Quando praticata da ginecologi oncologi esperti in chirurgia miniinvasiva, l'approccio laparoscopico si è dimostrato sicuro, efficace, particolarmente in caso di chirurgia conservativa [264, 265] Lo studio ROBOT [255] non ha mostrato differenze in termini di sopravvivenza o rischio di recidiva tra la chirurgia laparoscopica e la chirurgia open, nonostante il primo approccio sia associato ad un tasso maggiore rottura cistica intraperitoneale e di stadiazione incompleta se eseguito da chirurghi non adeguatamente addestrati

L'approccio chirurgico va in ogni caso attentamente valutato considerando diversi fattori:

- età della paziente
- habitus della paziente
- pregressi interventi chirurgici addominali (tipologia e numero)
- comorbidità
- dimensione della massa ovarica/delle masse ovariche
- estensione delle eventuali metastasi

La tecnica chirurgica può essere di tipo radicale (chirurgia standard dei carcinomi ovarici), finalizzata ad una citoreduzione completa intraddominale, oppure di tipo conservativo (con l'intento di preservare la capacità

riproduttiva e la funzione ormonale della paziente e al contempo di asportare tutte le localizzazioni macroscopiche di malattia).

A prescindere dalla modalità chirurgica è raccomandata l'esecuzione di un'analisi istologica estemporanea nel corso dell'intervento per guidare la scelta intraoperatoria del chirurgo. Va tuttavia sottolineato come molti lavori evidenzino la scarsa accuratezza dell'esame istologico estemporaneo per i tumori borderline: la bassa sensibilità e valore predittivo positivo rendono infatti frequenti sovra o sottodiagnosi, soprattutto in caso di istologie mucinose [266]

La scelta chirurgica deve essere in ogni caso individualizzata e condivisa con la paziente, illustrando in maniera chiara i benefici e i rischi (a breve e lungo termine) associati all'intervento proposto.

La tecnica chirurgica radicale comporta l'esecuzione di un lavaggio peritoneale per indagine citologica, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia, controllo ispettivo e palpatorio dell'intera cavità addominale, asportazione di eventuali localizzazioni secondarie di malattia o sospette tali e biopsie peritoneali multiple in tutte le aree dell'addome.

La chirurgia conservativa prevede invece la conservazione dell'utero e di almeno una porzione di ovaio, e può essere condotta in laparoscopia o laparotomia attraverso l'utilizzo di cistectomia e/o annessiectomia monolaterale.

Anche in corso di chirurgia conservativa è imperativo eseguire una stadiazione chirurgica completa endoaddominale. La chirurgia conservativa è proponibile a pazienti in età fertile, con desiderio di prole e preferenzialmente con malattia in stadio iniziale (FIGO Staging I/II)

La chirurgia conservativa è proponibile a pazienti in età fertile, con desiderio di prole e preferenzialmente con malattia in stadio iniziale o con impianti non invasivi.

La gestione di tumori borderline non ottimalmente stadati durante la chirurgia primaria rimane controversa. Nonostante la ristadiatione si associ al riscontro di un tasso significativo di impianti peritoneali extraovarici, sembra fornire solamente informazioni di carattere prognostico senza aggiungere vantaggi terapeutici [267-271]

Per questo la scelta di sottoporre tali pazienti a chirurgia di ristadiatione va valutata su base individuale, considerando che neoplasie bilaterali e con pattern micropapillare sono associate ad un tasso maggiore di localizzazioni extraovariche di malattia (15% vs 56%) (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE).

### **TRATTAMENTI ADIUVANTI**

Allo stato delle conoscenze attuali non ci sono in letteratura chiare evidenze di beneficio di terapie adjuvanti (chemioterapia o radioterapia) per i tumori borderline, in termini di riduzione del rischio di recidiva o di aumento di sopravvivenza.

L'utilizzo di terapie adjuvanti è associato comunque ad un alto tasso di recidiva (fino al 40%), legata alla scarsa risposta agli agenti citotossici tradizionali dato il basso indice proliferativo di tali lesioni.

Le linee guida NCCN basano la decisione riguardante l'eventuale necessità di terapia adjuvante sulla assenza/presenza di impianti invasivi (da nuova classificazione WHO 2014: carcinoma sieroso di basso grado). L'eventuale trattamento adjuvante proposto è di tipo chemioterapico, a base di Platino.

Ad oggi non si conoscono gli effetti di altri trattamenti, quali l'utilizzo di farmaci con attività antiangiogenica o agenti target. L'utilizzo di Tamoxifene, Leuprolide, e Anastrozolo nei BOT sierosi con recettori per estrogeni positivi non è ancora stato adeguatamente indagato.

Quesito PICO: Nelle pazienti affette da tumore borderline dell'ovaio primario con impianti invasivi la chemioterapia adiuvante è suscettibile di impiego in alternativa al follow-up con riferimento all'aumento della sopravvivenza totale e alla riduzione del rischio di recidiva?

Descrizione delle evidenze:

Lo studio pubblicato da:

- Vasconcelos, Ines et al. "A Meta-Analysis on the Impact of Platinum-Based Adjuvant Treatment on the Outcome of Borderline Ovarian Tumors With Invasive Implants." *The Oncologist* 20.2 (2015): 151–158.[272]

Condotta in termini di:

- Metanalisi

Su un campione di:

- 26 studi selezionati

- 

124 pazienti di cui 181

impianti invasivi Avente come

obiettivo la valutazione di:

- OS e DFS nelle pazienti con diagnosi primaria di tumore borderline dell'ovaio con presenza di impianti invasivi. Ha evidenziato:

La chemioterapia a base di platino è il trattamento adiuvante gold standard nei tumori ovarici maligni, con i migliori tassi di risposta sia in termini di aumento della sopravvivenza che di riduzione del rischio di recidiva. Tale affermazione non può essere fatta per quanto riguarda i tumori borderline dell'ovaio, poiché allo stato attuale non sono riportate in letteratura chiare evidenze a supporto dell'utilizzo di un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino per i tumori ovarici borderline con impianti invasivi.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle pazienti con diagnosi primaria di tumore borderline dell'ovaio con impianti invasivi, la chemioterapia adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione, ma va sempre concordata con la paziente informandola chiaramente riguardo l'assenza della evidenza scientifica a supporto dell'impiego della stessa.	Positiva debole.

#### Appendice

La sintassi di ricerca "borderline AND ovarian AND ((tumor) OR (cancer)) AND invasive implants AND ((follow-up) OR (adjuvant treatment))" ha condotto ad una voce bibliografica

**DESCRIZIONE DELLE EVIDENZE:**

Il lavoro pubblicato da Vasconcelos et al, 2015, [272]condotto in termini di meta-analisi, volto a verificare la superiorità del trattamento adiuvante rispetto al follow-up, su un campione di 26 studi selezionati per un totale di 3124 pazienti con tumore borderline dell'ovaio primario, di cui 181 con impianti invasivi, non ha evidenziato migliori tassi di risposta sia in termini di aumento di sopravvivenza che riduzione del rischio di recidiva nelle pazienti con impianti invasivi. Sono state rilevate tuttavia le seguenti limitazioni: ampi criteri di inclusione degli studi selezionati, di solito includenti donne con tumori borderline dell'ovaio sierosi e mucinosi, con impianti invasivi e altri fattori di rischio.

**RAPPORTO TRA BENEFICI E DANNI:** La raccomandazione è incerta sulla superiorità in termini di aumento della sopravvivenza totale e riduzione del rischio di recidiva nei tumori borderline dell'ovaio con impianti invasivi

**TRATTAMENTO CONSERVATIVO**

Il trattamento conservativo dei tumori borderline ovarici rappresenta un importante punto di discussione, in relazione alla giovane età d'insorgenza che condiziona spesso il mancato completamento del percorso riproduttivo al momento della diagnosi.

L'approccio chirurgico "fertility sparing" prevede la preservazione dell'utero e di almeno un ovaio associata ad una stadiazione peritoneale completa. Ciò può prevedere l'esecuzione di annessiectomia monolaterale in caso di coinvolgimento ovarico unilaterale, o di annessiectomia monolaterale associata a cistectomia controlaterale in caso di coinvolgimento annessiale bilaterale.

Prevedere esecuzione di cistectomia o annessiectomia monolaterale in caso di coinvolgimento ovarico monolaterale.

Biopsie dell'ovaio controlaterale sono da eseguirsi solo in caso di lesioni macroscopicamente sospette (biopsie mirate), poiché biopsie random possono causare l'insorgenza di aderenze periovariche, a loro volta potenziali cause di infertilità, a fronte di un basso tasso di diagnosi [273]

In caso di impossibilità di preservazione annessiale per coinvolgimento massivo bilaterale, è possibile discutere con la paziente l'opportunità di conservare l'utero per l'eventuale futuro trasferimento di embrioni crioconservati.

I dati esistenti circa l'efficacia e la sicurezza di un approccio chirurgico conservativo sono rassicuranti [274-276] rendendo tale possibilità uno standard di cura accettabile.

Il tasso di recidiva dopo chirurgia conservativa varia tra il 10 e 20%, più alto rispetto a pazienti trattate con chirurgia radicale (~5%) [277-281]In ogni caso tale maggior tasso di recidiva non si traduce in un aumento di mortalità [255].

Le recidive infatti si ripresentano nel 90% dei casi sotto forma di neoplasie borderline prevalentemente a carico dell'annessio preservato, e sono di conseguenza facilmente diagnosticabili e trattabili nuovamente con chirurgia esclusiva (anche conservativa a seconda dell'età della paziente), con ottima prognosi.

Le cistectomie per il trattamento conservativo dei tumori borderline sono associate ad un tasso di recidiva superiore rispetto all'annessiectomia (fino al 31%) e per tanto va discussa dalla paziente.

Occorre sottolineare come alcuni dati suggeriscano una minor sicurezza dell'utilizzo di cistectomia in caso di neoplasie mucinose, dato il maggior rischio di recidiva sotto forma di carcinoma invasivo [281]

Per quanto riguarda gli stadi avanzati (II-III) di malattia, l'indicazione a trattamenti conservativi dovrebbe essere limitata ad un gruppo selezionato di casi con resezione completa della diffusione peritoneale con impianti non invasivi [282]

E' fondamentale quindi discutere preoperatoriamente con la paziente il maggior rischio di recidiva e la possibile necessità di chirurgie ripetute in caso di trattamento conservativo.

Il completamento chirurgico dopo soddisfacimento della parità in pazienti inizialmente trattate con chirurgia conservativa rimane un aspetto controverso e dibattuto: basandosi sull'evidenza che la maggior parte delle recidive sono di tipo borderline, facilmente curabili e con prognosi eccellente, molti autori sostengono che il completamento chirurgico necessario per pazienti in grado di garantire un follow up regolare e prolungato [278, 283]. Non è comunque da sottovalutare l'impatto psicologico dell'attesa di una possibile recidiva, oltre che della possibilità (2-4%) [35,40] di recidiva sotto forma di carcinoma invasivo. Per tali motivi altri autori raccomandano il completamento chirurgico al termine del desiderio riproduttivo [277, 283]

## RECIDIVE

Come per i tumori borderline di nuovo riscontro, anche per le recidive la chirurgia rappresenta il trattamento di scelta. Dopo trattamenti primari di tipo conservativo le pazienti dovrebbero essere sottoposte a completamento stadiativo (annessiectomia dell'annesso residuo, isterectomia) e resezione di tutta l'eventuale malattia extraovarica visibile. Il tumore residuo rimane infatti un importante fattore prognostico di sopravvivenza [264, 284]

In casi selezionati (pazienti < 40 anni, desiderio di prole, impianti non invasivi), può essere proposto un ulteriore trattamento conservativo con cistectomia..

Circa il 70% dei tumori borderline recidiva nuovamente sotto forma di neoplasia con caratteristiche borderline. La trasformazione maligna avviene in circa il 30% dei casi, la maggior parte come tumori di basso grado, ma fino ad un 36% dei casi come carcinomi invasivi. In tali casi è raccomandato un approccio chirurgico di debulking finalizzato ad una citoriduzione estensiva [255]

## FOLLOW UP

Un follow up regolare ed intensivo è di fondamentale importanza per il riscontro precoce di recidive di malattia. Dato che circa il 10% delle pazienti può recidivare dopo oltre 10 anni, il follow up deve essere prolungato.

I controlli, vanno eseguiti semestralmente per almeno 5 anni dalla chirurgia, e quindi annualmente, devono prevedere una combinazione di valutazione clinica, ecografia transvaginale e transaddominale e dosaggio di CA 125

# 11. Follow up dei Tumori dell'ovaio

## 11.1 Aspetti clinici

I tassi di ricaduta di malattia dopo il trattamento di prima linea permangono elevati. I dati di letteratura indicano che il 25% delle pazienti con malattia precoce e oltre l'80% delle pazienti con malattia avanzata, va incontro a ricaduta di malattia ([190, 285] I trattamenti della recidiva portano raramente alla guarigione, ma le pazienti possono avere risposte significative alle terapie di salvataggio con allungamento del tempo di sopravvivenza, che attualmente a 5 anni si aggira intorno al 50% .

Questo dato può essere attribuito ai miglioramenti registrati negli ultimi anni dal trattamento della malattia ricorrente. Infatti anche se una paziente con recidiva è raramente guaribile, l'incremento delle conoscenze ha portato allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e ha reso disponibili terapie per la cura della recidiva che concedono lunghi periodi di remissione della malattia.

Il follow-up, cioè il controllo delle pazienti durante la remissione della malattia, è oggetto di discussione, poiché le indicazioni relative agli accertamenti da eseguire derivano da evidenze retrospettive, revisione della letteratura e consensi di esperti. Le tipologie delle procedure da eseguire e la frequenza degli accertamenti non sono chiaramente codificate e mancano studi randomizzati.

L'unico studio randomizzato è stato pubblicato nel 2010, ed era relativo a pazienti osservate dal 1995 al 2006; ha valutato il ruolo dell' incremento del CA125 in 527 pazienti durante il follow-up in relazione al



timing della ripresa della chemioterapia in pazienti senza evidenza clinica/ strumentale di malattia. Lo studio MRC OV05| EORTC non ha registrato alcuna differenza di sopravvivenza quando la paziente era trattata unicamente in presenza dell'aumento del CA125 in assenza di evidenza clinica o radiologica di malattia dimostrando così che il trattamento eseguito al solo rialzo del marker non migliora la sopravvivenza. Pertanto, le pazienti con sola recidiva biochimica non sono ad oggi candidate ad alcun trattamento chemioterapico. Si dovrà riconfermare questo risultato in futuro alla luce delle recenti conoscenze e ai nuovi trattamenti disponibili per la cura dei tumori epiteliali dell'ovaio, non disponibili durante lo studio di Rustin.[286].

**Quesito PICO:** Nelle pazienti con tumore epiteliale dell'ovaio, che presentano durante il follow-up un aumento patologico del CA125, in assenza di evidenza clinica/radiologica di malattia, eseguire immediatamente un trattamento di seconda linea migliora la sopravvivenza rispetto ad attendere la recidiva clinica/radiologica per iniziare il trattamento di seconda linea?

#### Descrizione delle Evidenze

L'evidenza di riferimento per questo quesito è rappresentata dallo studio prospettico randomizzato pubblicato da Rustin GJ nel 2010. [286] Nello studio sono state registrate 1442 pazienti in follow in risposta clinica completa dopo trattamento in base platino affette da tumore dell'ovaio al III-IV stadio FIGO.

Di queste 529 hanno avuto un aumento patologico del CA 125 e sono state randomizzate a ricevere un trattamento di seconda linea all'incremento del CA125 oppure ad attendere la recidiva clinica\strumentale.

L'endpoint dello studio era la OS e lo scopo era di valutare se il trattamento precoce della recidiva evidenziata con l'innalzamento patologico del marcatore, migliorava la sopravvivenza rispetto ad attendere la recidiva clinica\strumentale .

Riguardo agli outcome di beneficio: ci sono stati 370 eventi (186 nel primo gruppo e 184 nel secondo). Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nei due gruppi. La sopravvivenza mediana era di 25.7 mesi per le pazienti trattate al rialzo del CA125 versus 27.1 mesi per quelle trattate al momento della recidiva clinica\strumentale.

Per quanto finora descritto si ritiene di poter concludere che nelle pazienti con aumento patologico del CA125 in assenza di ripresa di malattia clinico \ strumentale non deve essere eseguito un trattamento di seconda linea ma è necessario attendere la recidiva clinica\strumentale. La qualità dell'evidenza è moderata anche se si tratta di uno studio randomizzato perché lo studio è stato condotto in anni in cui erano a disposizione solo chemioterapici. In futuro con l'introduzione di nuovi farmaci target nel trattamento delle recidive dei tumori ovarici e le maggior conoscenze biomolecolari, i dati di questo studio effettuato in epoca non target dovranno essere rivalutati.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti con recidiva di tumore ovarico dopo risposta completa alla prima linea in base platino il trattamento di seconda dovrebbe essere preso in considerazione alla comparsa di una recidiva clinica strumentale.	Positiva forte

Sintassi della ricerca: ovarian cancer and follow up and CA125 e trial randomizzati ha portato alla identificazione di 52 voci bibliografiche di cui 51 sono state eliminate perche' riferite allo screening del carcinoma ovarico

La pianificazione del follow-up dovrebbe inoltre prendere in considerazione alcune variabili allo scopo di personalizzare i controlli in relazione

- 1) allo stadio, all' istotipo e alle caratteristiche biomolecolari
- 2) alla disponibilità di trattamenti efficaci
- 3) ai trattamenti pregressi effettuati dalla paziente.

e potrebbe prevedere:

1. Esame obiettivo e visita ginecologica. Il 26-50% delle recidive avviene nel contesto della pelvi, si ritiene indicata l'esecuzione di un esame clinico approfondito, che dovrebbe includere palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale [287, 288]. Tuttavia i tassi di riscontro diagnostico all'esame obiettivo variano significativamente dal 15 al 78% [289]. Si tratta infatti di una metodica comunemente utilizzata ma gravata da una scarsa riproducibilità e non in grado di individuare ulteriori sedi comuni di recidiva, quali i linfonodi retroperitoneali, parenchimi dell'addome superiore e polmonare [290, 291].
2. L'uso del marcatore CA 125 è stato estesamente valutato nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Circa l'80% dei tumori epiteliali dell'ovaio presenta elevati livelli del CA 125 al momento della diagnosi. Diversi studi hanno riportato che i livelli del CA 125 correlano con lo stato di malattia nella maggioranza dei casi ed appare spesso elevato dai 2 ai 5 mesi prima della rilevazione clinica di recidiva [292, 293]. Tale marcatore presenta sensibilità e specificità del 62-94% e 91-100% rispettivamente [294, 295]. Tuttavia anche se l'unico studio randomizzato non ha evidenziato nessun beneficio in sopravvivenza nel trattamento immediato della recidiva, il suo utilizzo potrebbe aiutare ad identificare le pazienti da indirizzare ad indagini strumentali per selezionare quelle da sottoporre a chirurgia secondaria o a trattamenti medici prima della comparsa dei sintomi alla ripresa di malattia. Infatti la presenza di ascite o occlusione intestinale determina un peggioramento del performance status che rende più problematico impostare trattamenti efficaci.[296]
3. Nel carcinoma ovarico appare inoltre estremamente interessante il ruolo della glicoproteina HE4, *Human epididymis protein 4*, caratterizzata da un'elevata accuratezza diagnostica, superiore rispetto al CA-125 in fase diagnostica specie negli stadi iniziali di malattia, poiché dotata di elevata specificità nella distinzione tra carcinoma ovarico e patologie ginecologiche benigne [297]. Sono attualmente disponibili dati iniziali circa il suo possibile ruolo anche nel follow-up del carcinoma ovarico. Si tratta però al momento di dati non ancora solidi che possano supportare il suo uso durante il follow-up nella pratica clinica [298]. Indagini strumentali L' American College of Radiology ha recentemente pubblicato i criteri di appropriatezza degli esami strumentali da eseguire durante il follow-up.[299]
4. La TC rappresenta l' esame di riferimento con una sensibilità che varia fra il 58% ed l' 84% e una specificità fra il 60% e il 100%. E' però limitata l' identificazione di lesioni inferiori a 5 mm peritoneali, mesenteriche o della parete intestinale. Non vi sono dati prospettici volti alla definizione del ruolo di tale metodica. In un'analisi retrospettiva l'uso della tomografia computerizzata (TC) ogni 6 mesi per 2 anni, seguita da esami annuali, è stata associata ad un incremento del tasso di chirurgia citoreduttiva secondaria ed a un miglioramento della sopravvivenza globale nelle pazienti la cui recidiva veniva diagnosticata in una fase asintomatica [300]. Tale beneficio in sopravvivenza non è stato confermato da ulteriori studi condotti però prevalentemente in pazienti platino resistenti dove le terapie hanno tassi di risposta molto bassi e non duraturi nel tempo [301]
5. Per ridurre l' esposizione alle radiazioni ionizzanti della TC potrebbe essere utilizzata talvolta l' ecografia dell'addome anche se l' accuratezza diagnostica risulta inferiore. Invece l'ecografia transvaginale riveste un ruolo fondamentale nel diagnosticare le lesioni ovariche. Tutte le pazienti sottoposte a trattamenti conservativi con la preservazione di una gonade debbono eseguire durante il follow-up ecografie TV periodiche al fine di evidenziare eventuali riprese di malattia nell'ovaio residuo. Infatti gli studi pubblicati dimostrano elevati tassi di guarigione nelle pazienti trattate per una recidiva isolata annessiale insorta dopo chirurgia conservativa [302]
6. La PET/TC è considerata appropriata dal ARC al pari della TC. Tale metodica presenta una sensibilità del 45-100% e una specificità del 40-100%, con una accuratezza diagnostica di oltre il 95%.(194) [303] L' esame si è dimostrato più sensibile rispetto alla TC nell'identificazione di

ricidiva di malattia e trova la sua principale indicazione in pazienti con risalita del CA 125 e TC negativa. L'accuratezza della PET risente dell'istologia: i dati riportati si riferiscono nella maggior parte dei casi a pazienti con tumori ad alto grado. Alcune forme, soprattutto l'istotipo mucinoso e il cellule chiare, sono gravate da falsi negativi.

## 11.2 Survivorship care

La visita di follow-up costituisce un momento utile ai fini della identificazione delle tossicità tardive indotte dai trattamenti. Attualmente non esistono protocolli codificati per la loro identificazione e successivo monitoraggio, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica quale strumento utile per rilevare i danni iatrogeni, es. neurotossicità periferica in esito a trattamento con taxani, cardiotoxicità dopo terapia con platino o antraciclina ed avviare la paziente a successivi accertamenti. Per le pazienti sottoposte a trattamenti conservativi soprattutto se sottoposte a chemioterapia appare utile inserire nel follow up una valutazione endocrino-riproduttiva.

La visita medica costituisce inoltre un incontro utile per educare le pazienti all'adozione di stili di vita corretti nonché all'adesione agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Nell'ambito della visita specialistica periodica è inoltre auspicabile da parte del clinico, l'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'ovaio potrebbe essersi sviluppato (es. mutazioni BRCA). Tali pazienti portatrici di mutazioni ereditarie dei geni BRCA1 o BRCA2 presentano un rischio molto elevato (50-80 %) di sviluppare un carcinoma mammario ed un rischio sensibilmente aumentato di tumori al colon (4-5 volte superiore rispetto alla popolazione generale) [304-306]. Pertanto un'accurata anamnesi familiare è indispensabile per il riconoscimento di tali forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico per la corretta pianificazione della sorveglianza clinica e per attuare programmi di sorveglianza dedicati.

Durante il follow-up particolare attenzione deve essere posta alla comparsa di sintomi legati alla menopausa indotta dal trattamento. Sebbene molte pazienti siano già in menopausa al momento della diagnosi, per le donne la cui funzione ovarica era ancora presente, l'improvvisa deprivazione estrogenica è spesso associata ad un peggioramento della qualità di vita.

I sintomi vasomotori sono i più frequenti e spesso associati a disturbi del sonno, depressione, disfunzioni sessuali artralgie. Inoltre questi sintomi sono più severi e prolungati rispetto alle donne entrate in menopausa spontaneamente. Per queste pazienti un trattamento ormonale sostitutivo (HRT) può ridurre o eliminare i sintomi legati alla menopausa precoce, oltre a ridurre eventuali effetti a lungo termine come patologie cognitive e sul metabolismo osseo.

Anche se i dati a disposizione sono scarsi e talvolta controversi e spesso non tengono conto dei differenti istotipi, nella maggior parte dei casi la terapia sostitutiva non sembra influenzare la prognosi se utilizzata durante il follow up [307] soprattutto se prescritta per periodi non a lungo termine.[308, 309]. Qualora una HRT venga presa in considerazione è opportuna la determinazione sul campione istologico di recettori per estrogeni e progesterone. Negli istotipi che non esprimono recettori per estrogeni la HRT può essere utilizzata, mentre più cautela dovrebbe essere adottata per le pazienti il cui tumore ovarico presenta recettori per gli estrogeni come il sieroso e l'endometriode. In questi casi una valutazione dei rischi e benefici ed un accurato counselling con la paziente deve essere sempre eseguito. Invece nei tumori sierosi a basso grado, la HRT non dovrebbe essere utilizzata.

## 11.3 Modalità organizzative

Non esistono trial prospettici randomizzati in letteratura che indichino con precisione il *timing* dei controlli da eseguire e il *setting* di pazienti candidati. Per contro le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che l'80% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma dell'ovaio avvengono nei primi 2 anni successivi al trattamento radicale<sup>6</sup>.

Si raccomanda l'esame clinico ogni 3-4 mesi nei primi 2 anni di sorveglianza ed un controllo semestrale fino al 5° anno.

Attualmente non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow-up in relazione alla categoria di rischio, né dati supportati da un adeguato livello di evidenza che un programma di follow-up "intensivo" abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza rispetto ad un programma "minimalista".

Il follow-up di pazienti trattate per neoplasia ovarica vede la stretta interazione tra oncologo medico e ginecologo oncologo poiché, come detto, il 26-50% delle recidive avviene nel contesto della pelvi. Appare pertanto importante l'esecuzione di un esame clinico approfondito con palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale volto alla ricerca di un'eventuale recidiva.

La durata ottimale del periodo di follow-up specialistico non è definita da studi clinici randomizzati. I dati retrospettivi in nostro possesso, provenienti da una recente ampia analisi condotta sui dati del database del SEER (Howlander N, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012)), documentano il rischio di ricaduta di malattia e/o morte anche dopo il quinto anno nelle forme ad alto rischio, pertanto in tali casi è consigliato un follow-up prolungato oltre il quinto anno prima di demandare i controlli al medico di medicina generale. Nei casi che vengono decentrati sul territorio, è opportuno creare un circuito che, una volta accertata la ripresa di malattia, consenta il rientro del paziente nel circuito specialistico.

#### 11.4 La paziente unfit

L'aumento dell'attesa di vita ha portato ad un aumento di pazienti con disabilità e malattie croniche. Pur non essendo presenti in letteratura dati che possano indirizzare verso un follow-up specifico per pazienti anziani e/o *frail*, con comorbidità, si ritiene utile per queste pazienti suggerire un follow-up basato su anamnesi ed esame clinico. Si raccomanda di riservare eventuali diagnostiche strumentali solo in presenza di segni e/o sintomi sospetti per recidiva.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	<b>D</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Visita ginecologica</b>	Ogni 6 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni.	<b>D</b>	<b>Positiva debole</b>
<b>Determinazione del CA125</b>	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi due anni dalla conclusione del trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. L'incremento del solo CA125 (recidiva biochimica) non costituisce indicazione a trattamento in assenza di evidenza clinica/radiologica di ripresa di malattia.	<b>A</b>	<b>Positiva debole</b>

<b>Ulteriori procedure biochimiche e/o strumentali</b>	In assenza di indicazioni cliniche, l'effettuazione di ulteriori indagini sierologiche e/o strumentali non andrebbe eseguita (esempi di indagini: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione di altri marcatori quali CEA, CA 19.9, CA 15.3, AFP, ecc.; scintigrafia ossea; radiografia del torace, TAC total body, PET)	<b>B</b>	<b>Negativa debole</b>
--	--	----------	------------------------

## 12. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

### QUESITO CLINICO

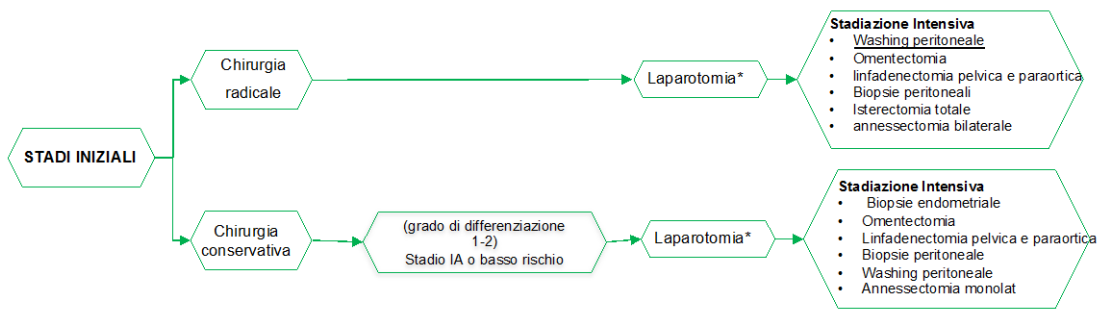
**Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**

<b>Qualità Globale delle evidenze GRADE</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p><b>Positiva forte</b> (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p><b>Positiva debole</b> (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

*Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE*

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Allegato 1.

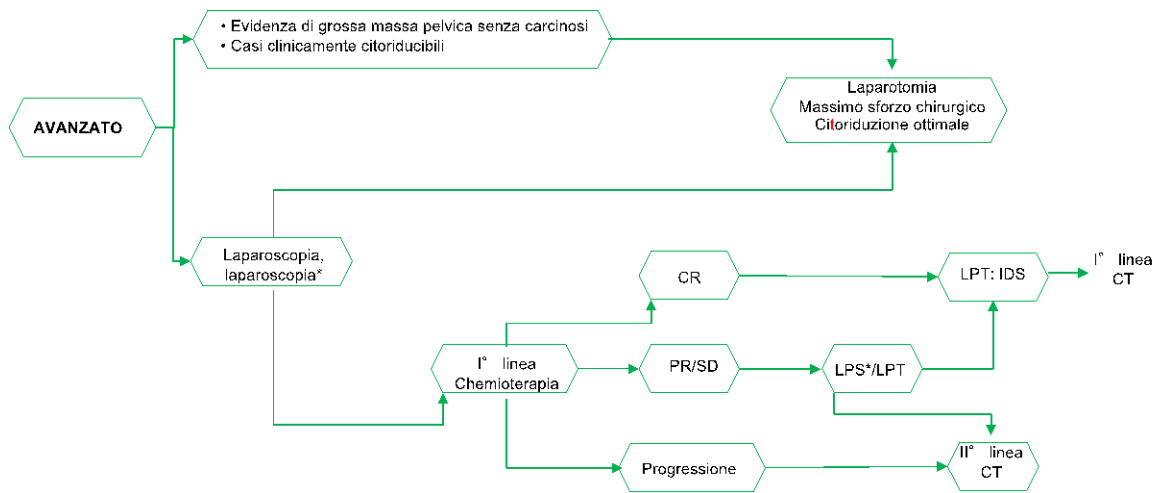
**ALGORITMO 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADI INIZIALI**



\* Laparoscopia in Centri con  
specifica ed elevata esperienza

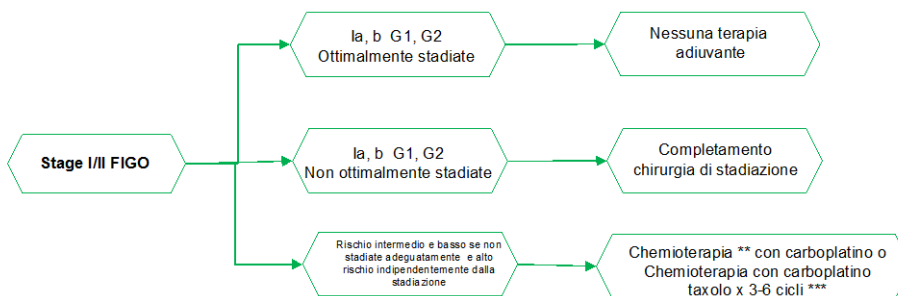


**ALGORITMO 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO**



\* Opzionale e solo in Centri di comprovata esperienza

## ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO I-II

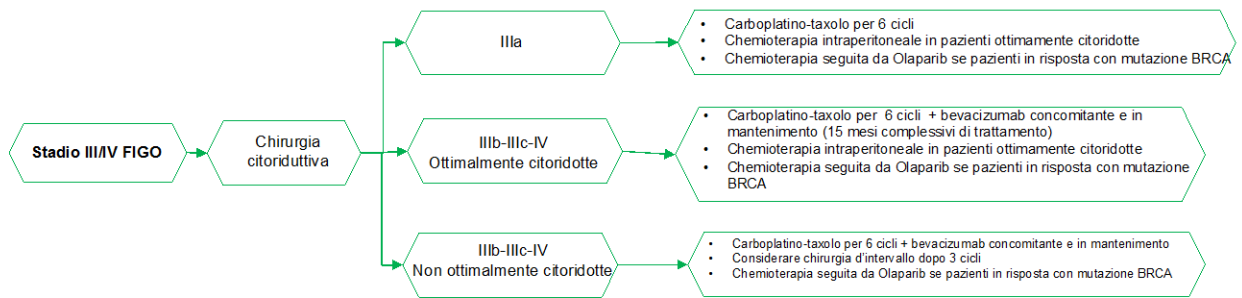


\* Completamento della stadiazione sempre raccomandato in caso di chirurgia sub-ottimale

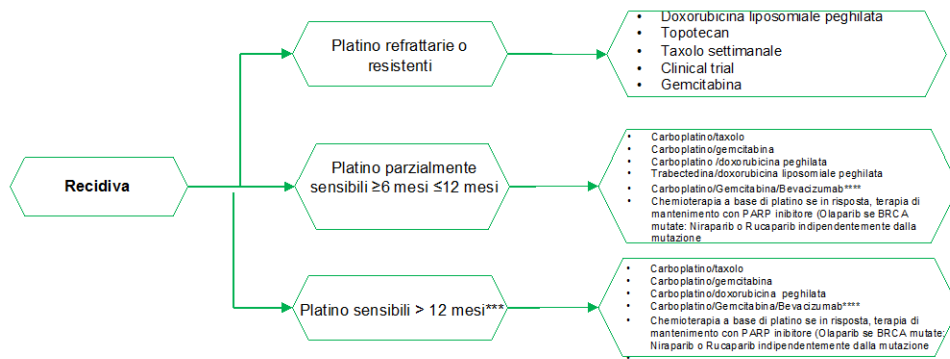
\*\* Impiego adiuvante della chemioterapia; livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione A

\*\*\* Sei cicli sempre raccomandati nell'istotipo sieroso di alto grado

ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO III-IV



ALGORITMO DI TRATTAMENTO: STADIO III-IV



\*\*\*possibilità di chirurgia di salvataggio nei platino sensibili con intento di citriduzione completa

\*\*\*\*bevacizumab solo se non precedentemente somministrato

## 14. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

**QUESITO 1:** Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) è raccomandabile la “debulking surgery” vs la chemioterapia primaria seguita da “interval debulking surgery”?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III-IV a prognosi più sfavorevole la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo **può essere considerata** una opzione terapeutica.

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

La chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo non si è dimostrata inferiore alla chirurgia citoreduttiva primaria, nei pazienti in stadio III-IV, né rispetto alla sopravvivenza globale dei pazienti né rispetto alla tossicità perioperatoria.

Tuttavia la casistica dei pazienti selezionata nello studio, per lo più a prognosi sfavorevole, fa sì che i risultati ottenuti siano difficilmente estensibili all'intera popolazione di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio III-IV. L'incertezza deriva, inoltre, dal limitato numero di studi disponibili.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	5			2	3	

**Implicazioni per le ricerche future:**

Gli studi futuri dovrebbero essere “mirati” ad individuare quali possono essere i criteri per selezionare i pazienti da sottoporre ad una chemioterapia primaria o in alternativa ad una chirurgia primaria.

**Qualità delle Evidenze**

La qualità globale delle evidenze è risultata **BASSA**. Lo studio valutato presentava un disegno di non-inferiorità e raggiungeva tale obiettivo dimostrando la non inferiorità tra i due trattamenti a confronto.

Inoltre, ai pazienti, randomizzati al gruppo “primary debulking” e per i quali l'intervento si era concluso senza una ottimale riduzione del tumore, era stata data la possibilità di passare al gruppo “interval debulking surgery” (cross-over). Il passaggio era però permesso solo se la stabilità della malattia o una risposta era stata documentata.

Per quanto riguarda gli outcome di danno, il panel ha scelto la morbilità perioperatoria (30 giorni dall'intervento) tuttavia il paper riportava i dati congiunti per la morbilità peri (28 giorni dall'intervento) e post operativa e non è possibile separare i due dati.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**QUESITO 2:** Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere raccomandata in alternativa alla chemioterapia per via endovenosa?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione chirurgica ottimale, la chemioterapia intraperitoneale può essere presa in considerazione

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

La chemioterapia intraperitoneale ha evidenziato un beneficio assoluto variabile da 7 a 11 decessi in meno ogni 100 pazienti trattate. L'aderenza completa alla schedula di trattamento è stata tuttavia limitata (<50%), soprattutto a causa di complicazioni legate al catetere, mentre le reazioni avverse di grado 3-4 (di solito infezioni e tox. G.I.) sono nel complesso raddoppiate di frequenza. La somministrazione dei questionari di qualità di vita non ha evidenziato differenze clinicamente rilevanti tra le opzioni terapeutiche in esame

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
-	5	-	-	-	5	-

**Implicazioni per le ricerche future:**

Ulteriori studi sono attualmente in corso per ridurre la tossicità (e potenzialmente migliorare l'aderenza al trattamento) somministrando carboplatino al posto del cisplatino o dosi ridotte di cisplatino.

**Qualità delle Evidenze**

Sono stati considerati due studi randomizzati (presentati in forma di analisi combinata) e due studi osservazionali con *propensity score adjustment*. Il rischio di bias è risultato comunque elevato – sia per la mancanza di mascheramento (nei due studi randomizzati) sia per i limiti intrinseci al disegno dei due studi osservazionali, solo parzialmente risolvibili con la tecnica di analisi eseguita. E' inoltre stata riscontrata imprecisione nelle stime di tossicità neurologica.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**



**QUESITO 3:** Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere raccomandata in alternativa alla sola chemioterapia?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere presa in considerazione

**Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Seppur viziate da una sostanziale imprecisione, le stime di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione sono nella direzione di un detrimento per le pazienti, così come il riscontro di ipertensione G3-4 (6-16 casi in eccesso / 100 pazienti). L'incremento nella frequenza di episodi tromboembolici arteriosi e venosi, così come gli episodi di perforazione G.I. sono limitati a 1-2 casi in eccesso / 100 pazienti. Si è comunque osservato un beneficio nella qualità di vita (effetto "di modesta entità").

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
-	3	2	-	1	4	-

**Implicazioni per le ricerche future:**

Le evidenze di efficacia presentata riguardano analisi di sottogruppo di studi randomizzati condotti su una popolazione più generale e a essa si riferiscono i dati di tollerabilità. Sarebbero quindi auspicati studi osservazionali prospettici "real world" volti a definire efficacia e tollerabilità per le specifiche sottopopolazioni di interesse

**Qualità delle Evidenze**

Sono stati presi in esame gli studi ICON7 e GOG218, per i quali sono state rese disponibili analisi aggiornate dei sottogruppi predefiniti sulla base dell'entità dei residui post-chirurgici. Il rischio di bias è elevato, causa mancanza di mascheramento nello studio ICON7. Vi è una diffusa *indirectness* in quanto i dati di tossicità e qualità di vita sono quelli riferiti ai criteri di selezione degli studi considerati. Vi è infine imprecisione nelle stime di sopravvivenza globale.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**QUESITO 4:** Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab può essere raccomandata in alternativa alla sola chemioterapia?

**RACCOMANDAZIONE:**

Nelle donne affette da carcinoma dell'ovaio in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoreduzione chirurgica NON ottimale, la terapia con bevacizumab in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione

**Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Le stime di sopravvivenza globale sono nella direzione di un beneficio per le pazienti (9 decessi in meno / 100 pazienti per i casi con resezione sub-ottimale dello studio ICON7 e 12 decessi in meno / 100 pazienti per i casi in stadio IV dello studio GOG218; 9 eventi-progression in meno / 100 pazienti per i casi con resezione subottimale dello studio ICON7 e 15 eventi-progression in meno / 100 pazienti per i casi in stadio IV dello studio GOG218). Vi è d'altra parte un riscontro di aumento dei casi di ipertensione G3-4 (6-16 casi in eccesso / 100 pazienti). L'incremento nella frequenza di episodi trombo-embolici arteriosi e venosi, così come gli episodi di perforazione G.I. sono limitati a 1-2 casi in eccesso / 100 pazienti. Si è comunque osservato un beneficio nella qualità di vita (effetto "di modesta entità").

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
3	2	-	-	4	1	-

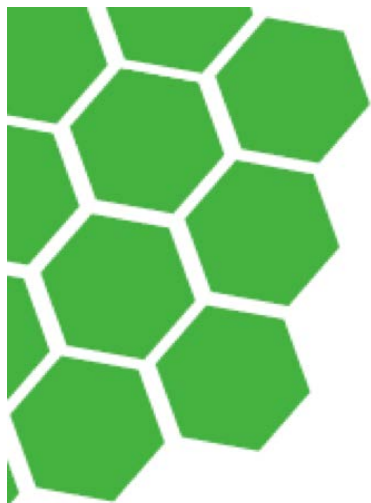
**Implicazioni per le ricerche future:**

Le evidenze di efficacia presentata riguardano analisi di sottogruppo di studi randomizzati condotti su una popolazione più generale e a essa si riferiscono i dati di tollerabilità. Sarebbero quindi auspicati studi osservazionali prospettici "real world" volti a definire efficacia e tollerabilità per le specifiche sottopopolazioni di interesse

**Qualità delle Evidenze**

Sono stati presi in esame gli studi ICON7 e GOG218, per i quali sono state rese disponibili analisi aggiornate dei sottogruppi predefiniti sulla base dell'entità dei residui post-chirurgici. Il rischio di bias è elevato, causa mancanza di mascheramento nello studio ICON7. Vi è una diffusa *indirectness* in quanto i dati di tossicità e qualità di vita sono quelli riferiti ai criteri di selezione degli studi considerati. Vi è infine imprecisione nelle stime di sopravvivenza globale dei casi con resezione sub-ottimale di ICON7.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**



**Allegato: Tabelle GRADE evidence profile**



Author(s): MC

Date: 2012-06-27

Question: Nei pazienti affetti da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) è raccomandabile la "debulking surgery" vs la chemioterapia primaria seguita da "interval debulking surgery"?

Bibliography: Vergote, N Engl J Med 2010;363:943-53

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Chemioterapia neoadiuvante seguita da interval debulking surgery	debulking surgery	Relativo (95% CI)	Assoluto		
<b>Progression free survival (follow-up mediana 4.7 anni)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>1</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>2</sup>	Nessuna	313/334 (93.7%)	310/336 (92.3%)	HR 1.01 (0.89 a 1.15) <sup>3</sup>	2 in più per 1000 (da 25 in meno a 25 in più)	⊕⊕⊕ O MODERATA	CRITICA
								50%		3 in più per 1000 (da 40 in meno a 49 in più)		
<b>Overall survival (follow-up mediana 4.7 anni)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Molto importante <sup>4</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>2</sup>	Nessuna	245/334 (73.4%)	253/336 (75.3%)	HR 0.98 (0.84 to 1.13) <sup>3</sup>	7 in meno per 1000 (da 62 in meno a 41 in più)	⊕⊕⊕ O BASSA	CRITICA
								50%		7 in meno per 1000 (da 59 in meno a 43 in più)		
<b>Emorragia di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)<sup>5</sup>)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>1</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>2</sup>	Nessuna	13/322 (4%)	23/310 (7.4%)	RR 0.57 (0.29 a 1.11) <sup>3</sup>	32 in meno per 1000 (da 53 in meno a 8 in più)	⊕⊕⊕ O MODERATA	CRITICA
<b>Infezioni di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)<sup>5</sup>)</b>												
1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>1</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>2</sup>	Nessuna	5/322 (1.6%)	25/310 (8.1%)	RR 1.91 (0.74 a 4.95) <sup>3</sup>	73 in più per 1000 (da 21 in meno a 319 in più)	⊕⊕⊕ O MODERATA	CRITICA
<b>Complicazioni a livello venoso di grado III-IV (follow-up mediana 4.7 anni; valutata con: Peri-operativa e post-operativa (28 giorni dopo l'intervento)<sup>5</sup>)</b>												

1	Studi clinici randomizzati	Importante <sup>1</sup>	Non importante	Non importante	Non importante <sup>2</sup>	Nessuna	0/322 (0%)	8/310 (2.6%)	RR 0.08 (0.004 a 1.35) <sup>3</sup>	24 in meno per 1000 (da 26 in meno a 9 in più)	⊕⊕⊕ O MODERATA	CRITICA
---	----------------------------	-------------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	------------	--------------	-------------------------------------	--	----------------------	---------

<sup>1</sup> Questo studio ha un disegno di non inferiorità

<sup>2</sup> Sebbene i risultati non sono statisticamente significativi, la qualità non è stata abbassata per l'imprecisione in quanto trattasi di uno studio di non inferiorità

<sup>3</sup> I risultati dimostrano la non inferiorità

<sup>4</sup> Ai pazienti, randomizzati al gruppo "primary debulking" e per i quali l'intervento si era concluso senza una ottimale riduzione del tumore, era stata data la possibilità di passare al gruppo "interval debulking surgery". Il passaggio era però permesso solo se la stabilità della malattia o una risposta era stata documentata.

<sup>5</sup> Vengono riportati i dati congiunti per la morbidità peri e post operativa in quanto dal paper non era possibile separare i due dati.

Author(s): gip  
 Date:  
 Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer  
 Setting: Hospital setting  
 Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wight et al, 2015; Chang et al, 2016

No of studies	Study design	Quality assessment					Other considerations	No of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intraperitoneal Chemotherapy		Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Overall Survival (Tewari et al, 2015) (follow up: median 10.7 years; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1	not serious	none	317/440 (72.0%)	329/436 (75.5%)	HR 0.76 (0.65 to 0.90)	10 fewer per 100 (from 4 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Overall Survival (Wight et al, 2015) (follow up: median 32 months; assessed with: Cox's proportional hazards)													
1	observational studies	serious 2	not serious	not serious	not serious	strong association	51/201 (25.4%)	63/201 (31.3%)	HR 0.62 (0.41 to 0.94)	11 fewer per 100 (from 2 fewer to 17 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Cancer Specific Mortality (Chang et al, 2016) (follow up: median 8.4 years; assessed with: Kalbfleisch-Prentice competing risk cumulative incidence)													
1	observational studies	serious 2	not serious	not serious	not serious	strong association	231/381 (60.6%)	257/381 (67.5%)	HR 0.82 (0.70 to 0.96)	7 fewer per 100 (from 1 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Progression-Free Survival (Tewari et al, 2015) (follow up: median 10.7 years; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
2	randomised trials	serious 3	not serious	not serious 1	not serious	none	357/440 (81.1%)	364/440 (82.7%)	HR 0.79 (0.67 to 0.92)	8 fewer per 100 (from 3 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. inequality of dose intensity between the treatment arms?
2. nonrandomized trial with propensity score adjustment
3. unblinded evaluation



Author(s): glp

Date:

Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wight et al, 2015; Chang et al, 2016

N <sup>o</sup> of studies	Study design	Quality assessment					N <sup>o</sup> of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intraperitoneal Chemotherapy	Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of Life - before 4th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious <sup>2</sup>	not serious	none	172	148	-	MD 8.9 points higher (5.3 higher to 12.5 higher) <sup>3</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - 3-6 wks after 6th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious <sup>2</sup>	not serious	none	171	159	-	MD 5.2 points higher (1.3 higher to 9.1 higher) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - 12 mts after 6th cycle (Armstrong et al, 2006) (assessed with: FACT-O questionnaire; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious <sup>2</sup>	serious <sup>5</sup>	none	140	139	-	MD 1.2 points higher (5.1 lower to 2.8 higher) <sup>6</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Compliance to treatment (No. of patients receiving 6 cycles) (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies (success = 6 cycles received))												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>2</sup>	not serious	none	86/205 (42.0%)	174/205 (84.9%)	RR 0.506 (0.426 to 0.602)	42 fewer per 100 (from 34 fewer to 49 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Discontinuation of IP chemotherapy related to catheter complications (blockage, infection, leak) (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious <sup>2</sup>	not serious	none	40/205 (19.5%)		not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Discontinuation of IP chemotherapy related to catheter complications (blockage, infection, leak) (Wight et al, 2015) (assessed with: relative frequencies)												
1	observational studies	serious <sup>7</sup>	not serious	not serious	not serious	strong association	27/201 (13.4%)		not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. unmasked study
2. inequality of dose intensity between the treatment arms?
3. effect size = 0.46 (moderate)
4. effect size = 0.27 (low)
5. 95% CI consistent with opposite recommendations (5.1 points = difference of moderate effect)
6. effect size = 0.06 (very low)
7. nonrandomized trial with propensity score adjustment

Author(s): glp

Date:

Question: Intraperitoneal Chemotherapy compared to Intravenous Chemotherapy for optimally resected, stage III ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Markman et al, 2001; Armstrong et al, 2006; Tewari et al, 2015; Wight et al, 2015; Chang et al, 2016

No of studies	Study design	Quality assessment					Other considerations	No. of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Intraperitoneal Chemotherapy		Intravenous Chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Infection G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	not serious <sub>3</sub>	none	11/235 (4.7%)	4/227 (1.8%)	<b>RR 2.66</b> (0.86 to 8.22)	<b>3 more per 100</b> (from 0 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Infection G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	not serious	none	33/201 (16.4%)	12/210 (5.7%)	<b>RR 2.87</b> (1.53 to 5.40)	<b>11 more per 100</b> (from 3 more to 25 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Infection G3-G4 (Wight et al, 2015) (assessed with: relative frequencies)													
1	observational studies	serious <sub>4</sub>	not serious	not serious	not serious <sub>3</sub>	none	9/201 (4.5%)	7/201 (3.5%)	<b>OR 1.29</b> (0.48 to 3.45)	<b>1 more per 100</b> (from 2 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Gastro-Intestinal toxicity G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	not serious	none	86/235 (36.6%)	40/227 (17.6%)	<b>RR 2.08</b> (1.50 to 2.88)	<b>19 more per 100</b> (from 9 more to 33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Gastro-Intestinal toxicity G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	not serious	none	92/201 (45.8%)	51/210 (24.3%)	<b>RR 1.88</b> (1.42 to 2.50)	<b>21 more per 100</b> (from 10 more to 36 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Neurologic toxicity G3-G4 (Markman et al, 2001) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	serious <sub>5</sub>	none	28/235 (11.9%)	20/227 (8.8%)	<b>RR 1.35</b> (0.78 to 2.33)	<b>3 more per 100</b> (from 2 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Neurologic toxicity G3-G4 (Armstrong et al, 2006) (assessed with: relative frequencies)													
1	randomised trials	serious <sub>1</sub>	not serious	not serious <sub>2</sub>	not serious	none	39/201 (19.4%)	18/210 (8.6%)	<b>RR 2.26</b> (1.34 to 3.82)	<b>11 more per 100</b> (from 3 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

1. unmasked study
2. inequality of dose intensity between the treatment arms?
3. not downgraded because of the low incidence of the adverse event
4. nonrandomized trial with propensity score adjustment
5. 95% CL consistent with opposite recommendations

Author(s): gip

Date:

Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for optimally resected, advanced ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Perren et al. 2011; Oza et al. 2015; Stark et al. 2013; Burger et al. 2011; Randall et al. 2013; Monk et al. 2013

N: of studies	Study design	Quality assessment					Other considerations	N: of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Bevacizumab plus CT		CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>1,2</sup>	none	204/516 (39.5%)	179/510 (35.1%)	HR 1.14 (0.97 to 1.33) <sup>3</sup>	4 more per 100 (from 1 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Overall Survival (Randall et al, 2011) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>1</sup>	none	71/216 (32.9%) <sup>3</sup>	72/219 (32.9%) <sup>3</sup>	HR 0.97 (0.70 to 1.34)	1 fewer per 100 (from 9 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Progression-Free Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	331/516 (64.1%)	298/510 (58.4%)	HR 1.09 (0.99 to 1.21)	3 more per 100 (from 0 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Progression-Free Survival (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	94/216 (43.5%) <sup>3</sup>	114/219 (52.1%) <sup>3</sup>	HR 0.66 (0.50 to 0.86)	14 fewer per 100 (from 5 fewer to 21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Quality of Life (Stark et al, 2013) (assessed with: Global QoL score, EORTC QLQ-C30 at 54 weeks; Scale from: 0 to 100)													
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	serious <sup>5</sup>	not serious	none	502	388	-	MD 6.4 lower (9 lower to 3.7 lower) <sup>6</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Quality of Life (Monk et al, 2011) (assessed with: FACT-O at cycle 4; Scale from: 0 to 165)													
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>5</sup>	not serious	none	528	533	-	MD 2.96 lower (1.13 lower to 4.78 lower) <sup>7</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. 95% CI consistent with opposite recommendations
2. non-proportionality
3. estimated according to Parmar et al, 1998
4. open label trial
5. overall study population
6. "small" effect according to Cocks et al, 2011
7. effect size = 0.20 ("small")

Author(s): gip

Date:

Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for optimally resected, advanced ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

Ni of studies	Study design	Quality assessment					Ni of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hypertension G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	46/745 (6.2%)	2/753 (0.3%)	RR 23.25 (5.66 to 95.42)	6 more per 100 (from 1 more to 25 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	139/608 (22.9%)	43/601 (7.2%)	RR 3.19 (2.31 to 4.41)	16 more per 100 (from 9 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	32/745 (4.3%)	13/753 (1.7%)	RR 2.49 (1.32 to 4.70)	3 more per 100 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	none	41/608 (6.7%)	35/601 (5.8%)	RR 1.16 (0.75 to 1.80)	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	20/745 (2.7%)	10/753 (1.3%)	RR 2.02 (0.95 to 4.29)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>4</sup>	none	4/608 (0.7%)	5/601 (0.8%)	RR 0.79 (0.21 to 2.93)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>4</sup>	none	10/745 (1.3%)	3/753 (0.4%)	RR 3.37 (0.93 to 12.19)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>4</sup>	none	16/608 (2.6%)	7/601 (1.2%)	RR 2.29 (0.95 to 5.54)	2 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. open label trial

2. overall study population

3. 95% CI consistent with opposite recommendations

4. non downgraded for imprecision because of a low event frequency

Author(s): glp

Date:

Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for NON optimally resected, advanced ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

N: of studies	Study design	Quality assessment					N: of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious <sup>1</sup>	none	158/248 (63.7%)	174/254 (68.5%)	HR 0.78 (0.63 to 0.97) <sup>2</sup>	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: restricted mean survival times)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	248	254	-	MD 4.8 months higher (1.5 higher to 8.1 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival, stage III - suboptimal (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>3</sup>	none	125/242 (51.7%) <sup>2</sup>	126/253 (49.8%) <sup>2</sup>	HR 0.98 (0.77 to 1.26)	1 fewer per 100 (from 8 more to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Overall Survival, stage IV (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	73/165 (44.2%) <sup>2</sup>	100/153 (65.4%) <sup>2</sup>	HR 0.72 (0.53 to 0.97)	12 fewer per 100 (from 1 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-Free Survival (Oza et al, 2013) (follow up: median 48.6 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>1</sup>	none	223/248 (89.9%)	228/254 (89.8%)	HR 0.73 (0.61 to 0.88) <sup>2</sup>	9 fewer per 100 (from 3 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival (follow up: median 48.6 months; assessed with: restricted mean survival times)												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	not serious	not serious	not serious	none	248	254	-	MD 4.1 months higher (1.4 higher to 6.7 higher)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
Progression-Free Survival - suboptimal (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	163/242 (67.4%) <sup>2</sup>	181/253 (71.5%) <sup>2</sup>	HR 0.78 (0.63 to 0.96)	9 fewer per 100 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-Free Survival - stage IV (Randall et al, 2013) (follow up: median 41.4 months; assessed with: Kaplan-Meier estimates)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	103/165 (62.4%)	128/153 (83.7%)	HR 0.64 (0.49 to 0.82)	15 fewer per 100 (from 6 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. non-proportionality
2. estimated according to Parmar et al, 1998
3. 95% CI consistent with opposite recommendations
4. open label trial

Author(s): gip

Date:

Question: Bevacizumab plus CT compared to CT alone for NON optimally resected, advanced ovarian cancer

Setting: Hospital setting

Bibliography: Perren et al, 2011; Oza et al, 2015; Stark et al, 2013; Burger et al, 2011; Randall et al, 2013; Monk et al, 2013

N <sup>o</sup> of studies	Study design	Quality assessment					N <sup>o</sup> of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab plus CT	CT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Quality of Life (Stark et al, 2013) (assessed with: Global QoL score, EORTC QLQ-C30 at 54 weeks; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	502	388	-	MD 6.4 lower (9 lower to 3.7 lower) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life (Monk et al, 2011) (assessed with: FACT-O at cycle 4; Scale from: 0 to 165)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	528	533	-	MD 2.96 lower (1.13 lower to 4.78 lower) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	46/745 (6.2%)	2/753 (0.3%)	RR 23.25 (5.66 to 95.42)	6 more per 100 (from 1 more to 25 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hypertension G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	139/608 (22.9%)	43/601 (7.2%)	RR 3.19 (2.31 to 4.41)	16 more per 100 (from 9 more to 24 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	32/745 (4.3%)	13/753 (1.7%)	RR 2.49 (1.32 to 4.70)	3 more per 100 (from 1 more to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Venous Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	serious <sup>5</sup>	none	41/608 (6.7%)	35/601 (5.8%)	RR 1.16 (0.75 to 1.80)	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious	none	20/745 (2.7%)	10/753 (1.3%)	RR 2.02 (0.95 to 4.29)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Arterial Thromboembolism G3-G4 (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>6</sup>	none	4/608 (0.7%)	5/601 (0.8%)	RR 0.79 (0.21 to 2.93)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Perren et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>6</sup>	none	10/745 (1.3%)	3/753 (0.4%)	RR 3.37 (0.93 to 12.19)	1 more per 100 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Gastro-Intestinal perforation (Burger et al, 2011) (assessed with: NCI-CTCAE)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	not serious <sup>6</sup>	none	16/608 (2.6%)	7/601 (1.2%)	RR 2.29 (0.95 to 5.54)	2 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. open label trial
2. overall study population
3. "small" effect according to Cocks et al, 2011
4. effect size = 0.20 ("small")
5. 95% CL consistent with opposite recommendations
6. non downgraded for imprecision because of a low event frequency

Question

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?	
<b>Population:</b>	Patients with advanced/metastatic cancer
<b>Intervention:</b>	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accREDITAMENTO ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
<b>Comparison:</b>	solo practice model
<b>Main outcomes:</b>	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
<b>Setting:</b>	outpatients/inpatients
<b>Perspective:</b>	
<b>Background:</b>	
<b>Conflict of interests:</b>	

Assessment

Problem		
Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations



<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>										
<p>Desirable Effects</p> <p>How substantial are the desirable anticipated effects?</p>											
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>									
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Outcomes (95% CI) No of participants (studies) Certainty of the evidence (GRADE) Comments</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Anticipated absolute effects<sup>†</sup> (95% CI)</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Relative effect</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p><b>oncology</b></p> <p>Quality of life (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup> (6 RCTs)<sup>b</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></p> <p>Symptom intensity<sup>h</sup> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup> (4 RCTs)<sup>i</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></p> <p>Overall Survival (OS) (0.77 to 1.31) (2 RCTs)<sup>j</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>d,g,k,l</sup></p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>The mean quality of life was 0 SD SMD <b>0.22 SD higher</b> -<sup>a</sup> 1190</p> <p>The mean symptom intensity was 0 SD SMD <b>0.23 SD higher</b> -<sup>a</sup> 562</p> <p>Study population 271</p> <p><b>HR 1.01</b></p> <p>35 per 100 <b>35 per 100</b> (28 to 43)</p> <p>Chemotherapy in the last week - not reported - - - -</p> <p>Appropriate location of death - not reported - - - -</p> <p>Quality of life - caregiver - not reported - - - -</p> </td> <td style="vertical-align: top;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding-top: 10px;"> <p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I<sup>2</sup>=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes (95% CI) No of participants (studies) Certainty of the evidence (GRADE) Comments	Anticipated absolute effects <sup>†</sup> (95% CI)	Relative effect	<p><b>oncology</b></p> <p>Quality of life (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup> (6 RCTs)<sup>b</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></p> <p>Symptom intensity<sup>h</sup> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup> (4 RCTs)<sup>i</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></p> <p>Overall Survival (OS) (0.77 to 1.31) (2 RCTs)<sup>j</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>d,g,k,l</sup></p>	<p>The mean quality of life was 0 SD SMD <b>0.22 SD higher</b> -<sup>a</sup> 1190</p> <p>The mean symptom intensity was 0 SD SMD <b>0.23 SD higher</b> -<sup>a</sup> 562</p> <p>Study population 271</p> <p><b>HR 1.01</b></p> <p>35 per 100 <b>35 per 100</b> (28 to 43)</p> <p>Chemotherapy in the last week - not reported - - - -</p> <p>Appropriate location of death - not reported - - - -</p> <p>Quality of life - caregiver - not reported - - - -</p>		<p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I<sup>2</sup>=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>			
Outcomes (95% CI) No of participants (studies) Certainty of the evidence (GRADE) Comments	Anticipated absolute effects <sup>†</sup> (95% CI)	Relative effect									
<p><b>oncology</b></p> <p>Quality of life (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup> (6 RCTs)<sup>b</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></p> <p>Symptom intensity<sup>h</sup> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup> (4 RCTs)<sup>i</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></p> <p>Overall Survival (OS) (0.77 to 1.31) (2 RCTs)<sup>j</sup> ⊕○○○ VERY LOW<sup>d,g,k,l</sup></p>	<p>The mean quality of life was 0 SD SMD <b>0.22 SD higher</b> -<sup>a</sup> 1190</p> <p>The mean symptom intensity was 0 SD SMD <b>0.23 SD higher</b> -<sup>a</sup> 562</p> <p>Study population 271</p> <p><b>HR 1.01</b></p> <p>35 per 100 <b>35 per 100</b> (28 to 43)</p> <p>Chemotherapy in the last week - not reported - - - -</p> <p>Appropriate location of death - not reported - - - -</p> <p>Quality of life - caregiver - not reported - - - -</p>										
<p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I<sup>2</sup>=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>											

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>	<p><b>EVENTUALI</b> EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I<sup>2</sup>=67% for the quality of life outcome</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>I<sup>2</sup>=92% for the overall survival outcome</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p><b>Balance of effects</b></p> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI;</li> <li>2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE ),</li> <li>3. DISEGNO STATISTICO,</li> <li>4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI</li> <li>5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI</li> <li>6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</li> </ol>	
<p><b>Resources required</b></p> <p>How large are the resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● Moderate savings a lungo termine</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
<p><b>Certainty of evidence of required resources</b></p>		

### What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA.</p> <p>ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	

### Cost effectiveness

#### Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	

### Equity

#### What would be the impact on health equity?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZE SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	

### Acceptability

#### Is the intervention acceptable to key stakeholders?

Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p>Feasibility</p> <p>Is the intervention feasible to implement?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

Judgement							
<b>Balance of effects</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>Resources required</b>	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know
<b>Certainty of evidence of required resources</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
<b>Cost effectiveness</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies
<b>Equity</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>Acceptability</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>Feasibility</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	<b>Strong recommendation for the intervention</b> ●
---	--	--	--

**OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.**  
 OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.  
 Conclusions

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**  
**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)**

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

#### Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

#### Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478 ). COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

#### Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

#### Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.

## Bibliografia

1. Jemal, A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(23): p. 1672-94.
2. Harries, M. and M. Gore, *Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis*. Lancet Oncol, 2002. **3**(9): p. 529-36.
3. Skold, C., et al., *Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women*. Int J Cancer, 2018.
4. Munksgaard, P.S. and J. Blaakaer, *The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations*. Gynecol Oncol, 2012. **124**(1): p. 164-9.



5. Heidemann, L.N., et al., *The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **93**(1): p. 20-31.
6. Maeda, D. and M. Shih Ie, *Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms*. Adv Anat Pathol, 2013. **20**(1): p. 45-52.
7. Gadducci, A., N. Lanfredini, and R. Tana, *Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma*. Gynecol Endocrinol, 2014. **30**(9): p. 612-7.
8. Mogensen, J.B., et al., *Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(1): p. 87-92.
9. Akinwunmi, B., et al., *Statin therapy and association with ovarian cancer risk in the New England Case Control (NEC) study*. Int J Cancer, 2019. **144**(5): p. 991-1000.
10. Wilbur, M.A., et al., *Cancer Implications for Patients with Endometriosis*. Semin Reprod Med, 2017. **35**(1): p. 110-116.
11. Smith, A.J.B., et al., *Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2019.
12. Bae, E.H., et al., *Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cancer: a nationwide population-based study in Korea*. Lupus, 2019. **28**(3): p. 317-323.
13. Huang, T., et al., *Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer*. Ann Oncol, 2019. **30**(2): p. 303-309.
14. Aarestrup, J., et al., *Childhood Overweight, Tallness, and Growth Increase Risks of Ovarian Cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019. **28**(1): p. 183-188.
15. Hada, M., et al., *Prediagnostic Serum Levels of Fatty Acid Metabolites and Risk of Ovarian Cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019. **28**(1): p. 189-197.
16. Tworoger, S.S. and T. Huang, *Obesity and Ovarian Cancer*. Recent Results Cancer Res, 2016. **208**: p. 155-176.
17. Trabert, B., et al., *Antibodies Against Chlamydia trachomatis and Ovarian Cancer Risk in Two Independent Populations*. J Natl Cancer Inst, 2019. **111**(2): p. 129-136.
18. Modugno, F., et al., *Breastfeeding factors and risk of epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2019. **153**(1): p. 116-122.
19. Bae, Y.S., J. Chang, and S.M. Park, *Oral bisphosphonate use and the risk of female breast, ovarian, and cervical cancer: a nationwide population-based cohort study*. Arch Osteoporos, 2019. **14**(1): p. 41.
20. Torre, L.A., et al., *Ovarian cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018.
21. Machida, H., et al., *Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study*. Gynecol Oncol, 2019. **153**(3): p. 589-596.
22. Prat, J., E. D'Angelo, and I. Espinosa, *Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics*. Hum Pathol, 2018.
23. Crum, C.P., et al., *Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer*. J Pathol, 2013. **231**(4): p. 402-12.
24. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 161-9.
25. Sainz de la Cuesta, R., et al., *Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1996. **60**(2): p. 238-44.
26. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. Am J Pathol, 2016. **186**(4): p. 733-47.
27. Gilks, C.B. and J. Prat, *Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances*. Hum Pathol, 2009. **40**(9): p. 1213-23.

28. Prat, J., *Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features*. *Virchows Arch*, 2012. **460**(3): p. 237-49.
29. Nebgen, D.R., et al., *Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations*. *Gynecol Oncol*, 2018. **150**(1): p. 79-84.
30. Dehari, R., et al., *The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis*. *Am J Surg Pathol*, 2007. **31**(7): p. 1007-12.
31. Tsang, Y.T., et al., *KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma*. *J Pathol*, 2013. **231**(4): p. 449-56.
32. Zuo, T., et al., *KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome*. *Mod Pathol*, 2018. **31**(2): p. 350-357.
33. Lee, K.R. and R.E. Scully, *Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'*. *Am J Surg Pathol*, 2000. **24**(11): p. 1447-64.
34. Rodriguez, I.M. and J. Prat, *Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(2): p. 139-52.
35. Hauptmann, S., et al., *Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria*. *Virchows Arch*, 2017. **470**(2): p. 125-142.
36. Uzan, C., et al., *Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(7): p. 1312-9.
37. Anglesio, M.S., et al., *Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas*. *J Pathol*, 2013. **229**(1): p. 111-20.
38. Mackenzie, R., et al., *Targeted deep sequencing of mucinous ovarian tumors reveals multiple overlapping RAS-pathway activating mutations in borderline and cancerous neoplasms*. *BMC Cancer*, 2015. **15**: p. 415.
39. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name?* *Int J Gynecol Pathol*, 2016. **35**(1): p. 78-81.
40. Chandler, R.L., et al., *Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling*. *Nat Commun*, 2015. **6**: p. 6118.
41. Dinulescu, D.M., et al., *Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer*. *Nat Med*, 2005. **11**(1): p. 63-70.
42. Catusus, L., et al., *Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas*. *Hum Pathol*, 2004. **35**(11): p. 1360-8.
43. Anglesio, M.S., et al., *Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality*. *J Natl Cancer Inst*, 2016. **108**(6): p. djv428.
44. Ferrandina, G., et al., *Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature*. *World J Surg Oncol*, 2016. **14**(1): p. 300.
45. Improta, G., et al., *Ovarian Clear Cell Carcinoma: From Morphology to Molecular Biology*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018.

46. Zannoni, G.F., G. Improta, and F. Fraggetta, *PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma*. Hum Pathol, 2014. **45**(12): p. 2514.
47. Toyokuni, S., *Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease*. Cancer Sci, 2009. **100**(1): p. 9-16.
48. Vercellini, P., et al., *The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention*. Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2262-73.
49. Alsop, K., et al., *BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 2012. **30**(21): p. 2654-63.
50. Risch, H.A., et al., *Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(3): p. 700-10.
51. Schrader, K.A., et al., *Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(2 Pt 1): p. 235-40.
52. Soegaard, M., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics of a population-based series of ovarian cancer cases from Denmark*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(12): p. 3761-7.
53. Risch, H.A., et al., *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(23): p. 1694-706.
54. Malander, S., et al., *One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden*. Eur J Cancer, 2004. **40**(3): p. 422-8.
55. Song, H., et al., *The contribution of deleterious germline mutations in BRCA1, BRCA2 and the mismatch repair genes to ovarian cancer in the population*. Hum Mol Genet, 2014. **23**(17): p. 4703-9.
56. Li, D.P., et al., *Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(12): p. 4829-37.
57. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
58. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. Expert Rev Anticancer Ther, 2011. **11**(8): p. 1197-207.
59. Moorman, P.G., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol, 2013. **31**(33): p. 4188-98.
60. Soini, T., et al., *Impact of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on the cancer risk of the ovary and fallopian tube*. Acta Oncol, 2016. **55**(11): p. 1281-1284.
61. Schildkraut, J.M., et al., *Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(4 Pt 1): p. 554-9.
62. Fauser, B.C., et al., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. Fertil Steril, 2012. **97**(1): p. 28-38 e25.
63. Shafirir, A.L., et al., *The association between reproductive and hormonal factors and ovarian cancer by estrogen-alpha and progesterone receptor status*. Gynecol Oncol, 2016. **143**(3): p. 628-635.
64. Gambacciani, M., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2003. **17**(1): p. 139-47.

65. Beral, V., et al., *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet, 2007. **369**(9574): p. 1703-10.
66. Lacey, J.V., Jr., et al., *Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(19): p. 1397-405.
67. Morch, L.S., et al., *Hormone therapy and ovarian cancer*. JAMA, 2009. **302**(3): p. 298-305.
68. Danforth, K.N., et al., *A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk*. Br J Cancer, 2007. **96**(1): p. 151-6.
69. Hildebrand, J.S., et al., *Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2928-35.
70. Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, *Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival*. Menopause, 2001. **8**(1): p. 70-5.
71. Biglia, N., et al., *Hormone replacement therapy in cancer survivors*. Maturitas, 2004. **48**(4): p. 333-46.
72. Mascarenhas, C., et al., *Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival*. Int J Cancer, 2006. **119**(12): p. 2907-15.
73. Finch, A., G. Evans, and S.A. Narod, *BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations*. Womens Health (Lond Engl), 2012. **8**(5): p. 543-55.
74. Marchetti, C., et al., *Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers*. Menopause, 2014. **21**(7): p. 763-8.
75. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, *Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women*. Collaborative Ovarian Cancer Group. Am J Epidemiol, 1992. **136**(10): p. 1184-203.
76. Sanner, K., et al., *Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden*. Fertil Steril, 2009. **91**(4): p. 1152-8.
77. Kallen, B., et al., *Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization*. Hum Reprod, 2011. **26**(1): p. 253-8.
78. van Leeuwen, F.E., et al., *Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort*. Hum Reprod, 2011. **26**(12): p. 3456-65.
79. Gadducci, A., M.E. Guerrieri, and A.R. Genazzani, *Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge*. Gynecol Endocrinol, 2013. **29**(1): p. 30-5.
80. Piek, J.M., et al., *Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer*. J Pathol, 2001. **195**(4): p. 451-6.
81. Reid, B.M., J.B. Permuth, and T.A. Sellers, *Epidemiology of ovarian cancer: a review*. Cancer Biol Med, 2017. **14**(1): p. 9-32.
82. Berretta, M., et al., *Coffee consumption is not associated with ovarian cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. Oncotarget, 2018. **9**(29): p. 20807-20815.
83. Wentzensen, N., et al., *Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium*. J Clin Oncol, 2016. **34**(24): p. 2888-98.
84. Olsen, C.M., et al., *Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(11): p. 2321-30.



85. Rasmussen, C.B., et al., *Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies*. Am J Epidemiol, 2017. **185**(1): p. 8-20.
86. Trabert, B., et al., *Analgesic Use and Ovarian Cancer Risk: An Analysis in the Ovarian Cancer Cohort Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2018.
87. Minlikeeva, A.N., et al., *History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium*. Cancer Causes Control, 2017. **28**(5): p. 469-486.
88. Ebina, Y., et al., *Risk factors for deep venous thrombosis in women with ovarian cancer*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(23): p. e11009.
89. Heintz, A.P., et al., *Carcinoma of the ovary*. J Epidemiol Biostat, 2001. **6**(1): p. 107-38.
90. Vergote, I., et al., *Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma*. Lancet, 2001. **357**(9251): p. 176-82.
91. Ditto, A., et al., *Predictive factors of recurrence in patients with early-stage epithelial ovarian cancer*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **145**(1): p. 28-33.
92. Mirza, M.R., et al., *Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(22): p. 2154-2164.
93. Kang, W.D., H.S. Choi, and S.M. Kim, *Value of serum CA125 levels in patients with high-risk, early stage epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2010. **116**(1): p. 57-60.
94. Marchini, S., et al., *Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections*. Lancet Oncol, 2011. **12**(3): p. 273-85.
95. Pisano, C., et al., *Activity of chemotherapy in mucinous epithelial ovarian cancer: a retrospective study*. Anticancer Res, 2005. **25**(5): p. 3501-5.
96. Bristow, R.E., et al., *Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis*. J Clin Oncol, 2002. **20**(5): p. 1248-59.
97. Gadducci, A., et al., *Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study*. Gynecol Oncol, 1995. **58**(1): p. 42-7.
98. Crawford, S.M. and J. Peace, *Does the nadir CA125 concentration predict a long-term outcome after chemotherapy for carcinoma of the ovary?* Ann Oncol, 2005. **16**(1): p. 47-50.
99. Kim, S., T.A. Dolecek, and F.G. Davis, *Racial differences in stage at diagnosis and survival from epithelial ovarian cancer: a fundamental cause of disease approach*. Soc Sci Med, 2010. **71**(2): p. 274-81.
100. Prader, S., et al., *Pattern and impact of metastatic cardiophrenic lymph nodes in advanced epithelial ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2019. **152**(1): p. 76-81.
101. Guo, J.Y., et al., *Prognostic value of preoperative hyponatremia in patients with epithelial ovarian cancer*. J Cancer, 2019. **10**(4): p. 836-842.
102. Bagnoli, M., et al., *Development and validation of a microRNA-based signature (MiROvaR) to predict early relapse or progression of epithelial ovarian cancer: a cohort study*. Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1137-46.
103. Petrucelli, N., M.B. Daly, and G.L. Feldman, *Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2*. Genet Med, 2010. **12**(5): p. 245-59.
104. Prat, J., A. Ribe, and A. Gallardo, *Hereditary ovarian cancer*. Hum Pathol, 2005. **36**(8): p. 861-70.
105. Ledermann, J.A., *PARP inhibitors in ovarian cancer*. Ann Oncol, 2016. **27 Suppl 1**: p. i40-i44.
106. Liu, J., et al., *Clinical characteristics and outcomes of BRCA-associated ovarian cancer: genotype and survival*. Cancer Genet, 2012. **205**(1-2): p. 34-41.

107. Sun, C., et al., *The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e95285.
108. Lavie, O., et al., *Fifteen-year survival of invasive epithelial ovarian cancer in women with BRCA1/2 mutations - the National Israeli Study of Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol, 2019. **153**(2): p. 320-325.
109. Weren, R.D., et al., *Novel BRCA1 and BRCA2 Tumor Test as Basis for Treatment Decisions and Referral for Genetic Counselling of Patients with Ovarian Carcinomas*. Hum Mutat, 2017. **38**(2): p. 226-235.
110. Venkitaraman, A.R., *A growing network of cancer-susceptibility genes*. N Engl J Med, 2003. **348**(19): p. 1917-9.
111. Cancer Genome Atlas Research, N., *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. Nature, 2011. **474**(7353): p. 609-15.
112. Buisson, R., et al., *Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo BRCA2 in stimulating homologous recombination*. Nat Struct Mol Biol, 2010. **17**(10): p. 1247-54.
113. Taniguchi, T., et al., *Disruption of the Fanconi anemia-BRCA pathway in cisplatin-sensitive ovarian tumors*. Nat Med, 2003. **9**(5): p. 568-74.
114. Wilkerson, P.M., et al., *Functional characterization of EMSY gene amplification in human cancers*. J Pathol, 2011. **225**(1): p. 29-42.
115. Baer, R. and T. Ludwig, *The BRCA1/BARD1 heterodimer, a tumor suppressor complex with ubiquitin E3 ligase activity*. Curr Opin Genet Dev, 2002. **12**(1): p. 86-91.
116. Turner, N., A. Tutt, and A. Ashworth, *Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(10): p. 814-9.
117. Tan, D.S., et al., *"BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations*. J Clin Oncol, 2008. **26**(34): p. 5530-6.
118. Pennington, K.P., et al., *Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(3): p. 764-75.
119. Konstantinopoulos, P.A., et al., *Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(22): p. 3555-61.
120. Pfisterer, J., et al., *Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(15): p. 1036-45.
121. Jenner, Z.B., A.K. Sood, and R.L. Coleman, *Evaluation of rucaparib and companion diagnostics in the PARP inhibitor landscape for recurrent ovarian cancer therapy*. Future Oncol, 2016. **12**(12): p. 1439-56.
122. Coleman, R.L., et al., *Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2017. **390**(10106): p. 1949-1961.
123. McAlpine, J.N., et al., *BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma*. Mod Pathol, 2012. **25**(5): p. 740-50.
124. Strickland, K.C., et al., *Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(12): p. 13587-98.

125. Gadducci, A. and M.E. Guerrieri, *PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: From the basic research to the clinic*. Crit Rev Oncol Hematol, 2017. **114**: p. 153-165.
126. Amano, T., et al., *Abundance of mitochondrial superoxide dismutase is a negative predictive biomarker for endometriosis-associated ovarian cancers*. World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 24.
127. Ghoneum, A., et al., *Role of tumor microenvironment in ovarian cancer pathobiology*. Oncotarget, 2018. **9**(32): p. 22832-22849.
128. Said, N., I. Najwer, and K. Motamed, *Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) inhibits integrin-mediated adhesion and growth factor-dependent survival signaling in ovarian cancer*. Am J Pathol, 2007. **170**(3): p. 1054-63.
129. Said, N.A., et al., *SPARC ameliorates ovarian cancer-associated inflammation*. Neoplasia, 2008. **10**(10): p. 1092-104.
130. Lau, A., et al., *Altered expression of inflammation-associated genes in oviductal cells following follicular fluid exposure: implications for ovarian carcinogenesis*. Exp Biol Med (Maywood), 2014. **239**(1): p. 24-32.
131. Jammal, M.P., et al., *Cytokines and Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer*. Clin Med Insights Oncol, 2016. **10**: p. 71-6.
132. Worzfeld, T., et al., *The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer*. Front Oncol, 2017. **7**: p. 24.
133. Dalton, H.J., et al., *Macrophages Facilitate Resistance to Anti-VEGF Therapy by Altered VEGFR Expression*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(22): p. 7034-7046.
134. Gao, X.P., et al., *Pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictor of survival among patients with ovarian cancer: a meta-analysis*. Cancer Manag Res, 2019. **11**: p. 1907-1920.
135. Kugel, C.H., 3rd, et al., *Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations*. Clin Cancer Res, 2018. **24**(21): p. 5347-5356.
136. Minlikeeva, A.N., et al., *Joint exposure to smoking, excessive weight, and physical inactivity and survival of ovarian cancer patients, evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium*. Cancer Causes Control, 2019. **30**(5): p. 537-547.
137. Grindedal, E.M., et al., *Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds*. J Med Genet, 2010. **47**(2): p. 99-102.
138. Clarke-Pearson, D.L., *Clinical practice. Screening for ovarian cancer*. N Engl J Med, 2009. **361**(2): p. 170-7.
139. Buys, S.S., et al., *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2011. **305**(22): p. 2295-303.
140. Skates, S.J., et al., *Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10 Suppl): p. 206s-210s.
141. Alonso, C.A., et al., *Molecular diversity and conjugal transferability of class 2 integrons among Escherichia coli isolates from food, animal and human sources*. Int J Antimicrob Agents, 2018. **51**(6): p. 905-911.
142. Menon, U., et al., *Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*. J Clin Oncol, 2015. **33**(18): p. 2062-71.



143. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10022): p. 945-56.
144. Kitajima, K., et al., *Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. **35**(10): p. 1912-20.
145. De Iaco, P., et al., *FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy*. *Eur J Radiol*, 2011. **80**(2): p. e98-103.
146. Moore, R.G., et al., *A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass*. *Gynecol Oncol*, 2009. **112**(1): p. 40-6.
147. Huhtinen, K., et al., *Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts*. *Br J Cancer*, 2009. **100**(8): p. 1315-9.
148. Trimbos, B., et al., *Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2010. **102**(13): p. 982-7.
149. Trimbos, J.B., *Staging of early ovarian cancer and the impact of lymph node sampling*. *Int J Gynecol Cancer*, 2000. **10**(S1): p. 8-11.
150. Winter-Roach, B.A., H.C. Kitchener, and H.O. Dickinson, *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD004706.
151. Prat, J. and F.C.o.G. Oncology, *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014. **124**(1): p. 1-5.
152. Seidman, J.D., et al., *Upstaging pathologic stage I ovarian carcinoma based on dense adhesions is not warranted: a clinicopathologic study of 84 patients originally classified as FIGO stage II*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(2): p. 250-4.
153. Fagotti, A., et al., *Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome*. *Eur J Cancer*, 2016. **59**: p. 22-33.
154. Fagotti, A., et al., *A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer*. *Am J Obstet Gynecol*, 2013. **209**(5): p. 462 e1-462 e11.
155. Schlaerth, A.C., et al., *Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(7): p. 1199-204.
156. Lawrie, T.A., et al., *Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. **2**: p. CD005344.
157. Bogani, G., et al., *Minimally Invasive Surgical Staging in Early-stage Ovarian Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017. **24**(4): p. 552-562.
158. Berek, J.S., C. Crum, and M. Friedlander, *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. *Int J Gynaecol Obstet*, 2012. **119 Suppl 2**: p. S118-29.
159. Ledermann, J.A., et al., *Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2013. **24 Suppl 6**: p. vi24-32.
160. Lago, V., L. Minig, and C. Fotopoulou, *Incidence of Lymph Node Metastases in Apparent Early-Stage Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Comprehensive Review*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(8): p. 1407-14.

161. Bogani, G., et al., *Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses*. *Gynecol Oncol*, 2017. **147**(1): p. 61-65.
162. Ledermann, J.A., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for mucinous ovarian carcinoma*. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. **24**(9 Suppl 3): p. S14-9.
163. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw, *A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995. **16**(5): p. 349-56.
164. Dahm-Kahler, P., et al., *Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study*. *Gynecol Oncol*, 2016. **142**(2): p. 211-6.
165. Harter, P., et al., *A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(9): p. 822-832.
166. van der Burg, M.E., et al., *The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer*. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med*, 1995. **332**(10): p. 629-34.
167. Rose, P.G., et al., *Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(24): p. 2489-97.
168. Vergote, I., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(10): p. 943-53.
169. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9990): p. 249-57.
170. Kehoe, S., et al., *Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2015.
171. Tangjitgamol, S., et al., *Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD006014.
172. Cowan, R.A., et al., *A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2017. **145**(2): p. 230-235.
173. van de Laar, R., et al., *External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015. **137**(2): p. 210-5.
174. Minaguchi, T., et al., *Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers*. *Int J Clin Oncol*, 2016. **21**(3): p. 573-9.
175. Janco, J.M., et al., *Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center*. *Gynecol Oncol*, 2016. **141**(1): p. 140-7.
176. da Costa, A.A., et al., *The Value of Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer and Application of a Prognostic Score*. *Int J Gynecol Cancer*, 2016. **26**(3): p. 449-55.
177. Eriksson, A.G.Z., et al., *Minimal access surgery compared to laparotomy for secondary surgical cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma: Perioperative and oncologic outcomes*. *Gynecol Oncol*, 2017. **146**(2): p. 263-267.
178. Berek, J.S., et al., *Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer*. *Obstet Gynecol*, 1983. **61**(2): p. 189-93.

179. Harter, P., et al., *Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial*. *Ann Surg Oncol*, 2006. **13**(12): p. 1702-10.
180. Pfisterer, J., et al., *The role of surgery in recurrent ovarian cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2005. **15 Suppl 3**: p. 195-8.
181. Angioli, R., et al., *A Predictive Score for Secondary Cytoreductive Surgery in Recurrent Ovarian Cancer (SeC-Score): A Single-Centre, Controlled Study for Preoperative Patient Selection*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(13): p. 4217-23.
182. Harter, P., et al., *Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO*. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. **21**(2): p. 289-95.
183. Chi, D.S., et al., *Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma*. *Cancer*, 2006. **106**(9): p. 1933-9.
184. Tian, W.J., et al., *A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(2): p. 597-604.
185. Bogani, G., et al., *A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors- and nomogram-based analyses*. *J Gynecol Oncol*, 2018. **29**(3): p. e40.
186. Al Rawahi, T., et al., *Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(2): p. CD008765.
187. Felsing, M., et al., *Secondary cytoreductive surgery - viable treatment option in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018. **228**: p. 154-160.
188. Fagotti, A., et al., *Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study*. *Gynecol Oncol*, 2009. **113**(3): p. 335-40.
189. Petrillo, M., et al., *Long-Term Survival for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients Treated with Secondary Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC)*. *Ann Surg Oncol*, 2016. **23**(5): p. 1660-5.
190. Trimbos, J.B., et al., *International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(2): p. 105-12.
191. Lawrie, T.A., et al., *Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(12): p. CD004706.
192. Cont, N.T., et al., *Medical treatment of early stage and rare histological variants of epithelial ovarian cancer*. *Ecancermedalscience*, 2015. **9**: p. 584.
193. Oseledchyk, A., et al., *Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(12): p. 2985-2993.
194. Collinson, F., et al., *Optimal treatment of early-stage ovarian cancer*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(6): p. 1165-71.
195. Umezu, T., et al., *Taxol resistance among the different histological subtypes of ovarian cancer may be associated with the expression of class III beta-tubulin*. *Int J Gynecol Pathol*, 2008. **27**(2): p. 207-12.

196. Bell, J., et al., *Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. *Gynecol Oncol*, 2006. **102**(3): p. 432-9.
197. Mannel, R.S., et al., *A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study*. *Gynecol Oncol*, 2011. **122**(1): p. 89-94.
198. Piccart, M.J., et al., *Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(9): p. 699-708.
199. Neijt, J.P., et al., *Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(17): p. 3084-92.
200. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(17): p. 3194-200.
201. McGuire, W.P., et al., *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(1): p. 1-6.
202. Bookman, M.A., et al., *Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(9): p. 1419-25.
203. Bolis, G., et al., *Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO suboptimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer a multicenter, randomized study*. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(16): p. 2905-12.
204. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(27): p. 3628-35.
205. Vasey, P.A., et al., *Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(22): p. 1682-91.
206. Pignata, S., et al., *Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 396-405.
207. Chan, J.K., et al., *Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2016. **374**(8): p. 738-48.
208. Katsumata, N., et al., *Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2009. **374**(9698): p. 1331-8.
209. Tewari, D., et al., *Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(13): p. 1460-6.
210. Jaaback, K., N. Johnson, and T.A. Lawrie, *Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): p. CD005340.
211. Walker, J.L., et al., *Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(16): p. 1380-1390.



212. Wu, Y.S., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Oncotarget*, 2017. **8**(6): p. 10703-10713.
213. van Driel, W.J., et al., *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **378**(3): p. 230-240.
214. Chiva, L.M. and A. Gonzalez-Martin, *A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer*. *Gynecol Oncol*, 2015. **136**(1): p. 130-5.
215. Markman, M., et al., *Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(13): p. 2460-5.
216. Markman, M., et al., *Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial*. *Gynecol Oncol*, 2009. **114**(2): p. 195-8.
217. Pecorelli, S., et al., *Phase III trial of observation versus six courses of paclitaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after six courses of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: final results of the After-6 protocol 1*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(28): p. 4642-8.
218. Bolis, G., et al., *Epidoxorubicin versus no treatment as consolidation therapy in advanced ovarian cancer: results from a phase II study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2006. **16 Suppl 1**: p. 74-8.
219. De Placido, S., et al., *Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(13): p. 2635-42.
220. Varia, M.A., et al., *Intraperitoneal radioactive phosphorus (32P) versus observation after negative second-look laparotomy for stage III ovarian carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(15): p. 2849-55.
221. Sorbe, B. and G. Swedish-Norgewian Ovarian Cancer Study, *Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: a randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment*. *Int J Gynecol Cancer*, 2003. **13**(3): p. 278-86.
222. Berek, J., et al., *Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(3): p. 418-25.
223. Sabbatini, P., et al., *Abagovomab as maintenance therapy in patients with epithelial ovarian cancer: a phase III trial of the AGO OVAR, COGI, GINECO, and GEICO--the MIMOSA study*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(12): p. 1554-61.
224. Vergote, I.B., et al., *Randomized phase III study of erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first-line platin-based chemotherapy for ovarian carcinoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group, and Gynecologic Cancer Intergroup study*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(4): p. 320-6.
225. du Bois, A., et al., *Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(30): p. 3374-82.
226. du Bois, A., et al., *Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. 78-89.

227. Perren, T.J., et al., *A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2484-96.
228. Burger, R.A., et al., *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(26): p. 2473-83.
229. Rouzier, R., et al., *Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial*. Eur J Cancer, 2017. **70**: p. 133-142.
230. Daniele, G., et al., *Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): A subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial*. Gynecol Oncol, 2017. **144**(2): p. 256-259.
231. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(26): p. 2495-2505.
232. Liu, J.F., et al., *Establishment of Patient-Derived Tumor Xenograft Models of Epithelial Ovarian Cancer for Preclinical Evaluation of Novel Therapeutics*. Clin Cancer Res, 2017. **23**(5): p. 1263-1273.
233. Wilson, M.K., et al., *Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease*. Ann Oncol, 2017. **28**(4): p. 727-732.
234. Gordon, A.N., et al., *Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan*. J Clin Oncol, 2001. **19**(14): p. 3312-22.
235. Ferrandina, G., et al., *Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(6): p. 890-6.
236. Pujade-Lauraine, E., et al., *Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2014. **32**(13): p. 1302-8.
237. Poveda, A.M., et al., *Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(32): p. 3836-8.
238. Monk, B.J., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis*. Eur J Cancer, 2012. **48**(15): p. 2361-8.
239. Monk, B.J., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer*. J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3107-14.
240. Poveda, A., et al., *Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial*. Ann Oncol, 2011. **22**(1): p. 39-48.
241. Pignata, S., et al., *Randomized Controlled Trial Testing the Efficacy of Platinum-Free Interval Prolongation in Advanced Ovarian Cancer: The MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(29): p. 3347-3353.
242. Parmar, M.K., et al., *Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial*. Lancet, 2003. **361**(9375): p. 2099-106.
243. Pujade-Lauraine, E., et al., *Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse*. J Clin Oncol, 2010. **28**(20): p. 3323-9.
244. Aghajanian, C., et al., *OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(17): p. 2039-45.

245. Coleman, R.L., et al., *Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(6): p. 779-791.
246. Ledermann, J., et al., *Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(15): p. 1382-92.
247. Pujade-Lauraine, E., et al., *Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2017. **18**(9): p. 1274-1284.
248. Krishnan, V., J.S. Berek, and O. Dorigo, *Immunotherapy in ovarian cancer*. *Curr Probl Cancer*, 2017. **41**(1): p. 48-63.
249. Fischerova, D., et al., *Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors*. *Oncologist*, 2012. **17**(12): p. 1515-33.
250. Gershenson, D.M., *Management of borderline ovarian tumours*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. **41**: p. 49-59.
251. Hannibal, C.G., et al., *A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population*. *Gynecol Oncol*, 2014. **134**(2): p. 267-73.
252. Deavers, M.T., et al., *Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(9): p. 1129-41.
253. Shih, K.K., et al., *Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors*. *Gynecol Oncol*, 2011. **120**(3): p. 480-4.
254. Seidman, J.D. and R.J. Kurman, *Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators*. *Hum Pathol*, 2000. **31**(5): p. 539-57.
255. du Bois, A., et al., *Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(8): p. 1905-14.
256. Prat, J. and M. De Nictolis, *Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(9): p. 1111-28.
257. Park, J.Y., et al., *Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: does it matter?* *Gynecol Oncol*, 2011. **123**(3): p. 511-6.
258. Meinhold-Heerlein, I., et al., *The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications*. *Arch Gynecol Obstet*, 2016. **293**(4): p. 695-700.
259. Kolwijck, E., et al., *Preoperative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(8): p. 1335-8.
260. Tang, A., et al., *Prognostic value of elevated preoperative serum CA125 in ovarian tumors of low malignant potential: a multinational collaborative study (ANZGOG0801)*. *Gynecol Oncol*, 2012. **126**(1): p. 36-40.
261. Harter, P., et al., *Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors)*. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. **24**(9 Suppl 3): p. S5-8.
262. Kurman, R.J., J.D. Seidman, and I.M. Shih, *Serous borderline tumours of the ovary*. *Histopathology*, 2005. **47**(3): p. 310-5.



263. Camatte, S., et al., *Impact of surgical staging in patients with macroscopic "stage I" ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases*. Eur J Cancer, 2004. **40**(12): p. 1842-9.
264. Odegaard, E., et al., *Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007. **86**(5): p. 620-6.
265. Romagnolo, C., et al., *Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study*. Gynecol Oncol, 2006. **101**(2): p. 255-60.
266. Song, T., et al., *Accuracy of frozen section diagnosis of borderline ovarian tumors*. Gynecol Oncol, 2011. **122**(1): p. 127-31.
267. Lin, P.S., et al., *The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors*. Cancer, 1999. **85**(4): p. 905-11.
268. Fauvet, R., et al., *Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study*. Cancer, 2004. **100**(6): p. 1145-51.
269. Zapardiel, I., et al., *The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature*. Gynecol Oncol, 2010. **119**(2): p. 274-7.
270. Trope, C., et al., *Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art"*. Eur J Gynaecol Oncol, 2009. **30**(5): p. 471-82.
271. Ramirez, P.T., et al., *Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience*. Gynecol Oncol, 2006. **102**(2): p. 252-5.
272. Vasconcelos, I., et al., *A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants*. Oncologist, 2015. **20**(2): p. 151-8.
273. Zanetta, G., et al., *Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(10): p. 2658-64.
274. Uzan, C., et al., *Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary*. Ann Oncol, 2010. **21**(1): p. 55-60.
275. Trillsch, F., et al., *Clinical management of borderline ovarian tumors*. Expert Rev Anticancer Ther, 2010. **10**(7): p. 1115-24.
276. Lenhard, M.S., et al., *Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **145**(2): p. 189-94.
277. Morice, P., et al., *Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary*. Ann Oncol, 2003. **14**(4): p. 592-8.
278. Cadron, I., et al., *Management of borderline ovarian neoplasms*. J Clin Oncol, 2007. **25**(20): p. 2928-37.
279. Suh-Burgmann, E., *Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study*. Gynecol Oncol, 2006. **103**(3): p. 841-7.
280. Chan, J.K., et al., *Borderline ovarian tumors in reproductive-age women. Fertility-sparing surgery and outcome*. J Reprod Med, 2003. **48**(10): p. 756-60.
281. Koskas, M., et al., *Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma)*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(1): p. 40-8.
282. Morice, P., et al., *Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(5): p. 951-63.
283. Tinelli, R., et al., *Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review*. Gynecol Oncol, 2006. **100**(1): p. 185-91.

284. Crispens, M.A., et al., *Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential*. *Obstet Gynecol*, 2002. **99**(1): p. 3-10.
285. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(1): p. 34-43.
286. Rustin, G.J., et al., *Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9747): p. 1155-63.
287. Gadducci, A., et al., *Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(3): p. 367-74.
288. Gadducci, A., et al., *Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature*. *Int J Gynecol Cancer*, 2007. **17**(1): p. 21-31.
289. von Georgi, R., et al., *Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **114**(2): p. 228-33.
290. Fehm, T., et al., *Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients*. *Anticancer Res*, 2005. **25**(3A): p. 1551-4.
291. Gadducci, A. and S. Cosio, *Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. **71**(1): p. 43-52.
292. Vaidya, A.P. and J.P. Curtin, *The follow-up of ovarian cancer*. *Semin Oncol*, 2003. **30**(3): p. 401-12.
293. Santillan, A., et al., *Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(36): p. 9338-43.
294. Prat, A., et al., *Risk of recurrence during follow-up for optimally treated advanced epithelial ovarian cancer (EOC) with a low-level increase of serum CA-125 levels*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(2): p. 294-7.
295. Rustin, G.J., et al., *Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(4): p. 361-4.
296. Pignata, S., et al., *Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer: in favor of continuing to prescribe CA125 during follow-up*. *Ann Oncol*, 2011. **22 Suppl 8**: p. viii40-viii44.
297. Zhen, S., et al., *Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: A meta-analysis*. *Mol Clin Oncol*, 2014. **2**(4): p. 559-566.
298. Steffensen, K.D., et al., *Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer*. *Oncol Lett*, 2016. **11**(6): p. 3967-3974.
299. Expert Panel on Women's, I., et al., *ACR Appropriateness Criteria((R)) Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer*. *J Am Coll Radiol*, 2018. **15**(5S): p. S198-S207.
300. Tanner, E.J., et al., *Surveillance for the detection of recurrent ovarian cancer: survival impact or lead-time bias?* *Gynecol Oncol*, 2010. **117**(2): p. 336-40.
301. Lindemann, K., et al., *Poor concordance between CA-125 and RECIST at the time of disease progression in patients with platinum-resistant ovarian cancer: analysis of the AURELIA trial*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(8): p. 1505-10.
302. Bentivegna, E., et al., *Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients*. *Fertil Steril*, 2015. **104**(5): p. 1319-24.
303. Bhosale, P., et al., *Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels*. *Int J Gynecol Cancer*, 2010. **20**(6): p. 936-44.

- 
304. Miki, Y., et al., *A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1*. *Science*, 1994. **266**(5182): p. 66-71.
305. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
306. Wooster, R. and B.L. Weber, *Breast and ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(23): p. 2339-47.
307. Li, D., C.Y. Ding, and L.H. Qiu, *Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. *Gynecol Oncol*, 2015. **139**(2): p. 355-62.
308. Kapoor, E., D. Benrubi, and S.S. Faubion, *Menopausal Hormone Therapy in Gynecologic Cancer Survivors: A Review of the Evidence and Practice Recommendations*. *Clin Obstet Gynecol*, 2018. **61**(3): p. 488-495.
309. Angioli, R., et al., *Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?* *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. **124**: p. 51-60.
-