



XXXIX Riunione Nazionale MITO

Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer
and gynecologic malignancies

Milano, 30-31 gennaio 2023

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



107 PAGINE
13 VIDEO
12 ARTICOLI

Introduzione

La XXXIX^a Riunione Nazionale del Gruppo Cooperativo MITO, tra i maggiori gruppi europei per lo studio delle patologie ginecologiche-oncologiche, si è incentrata sulla disamina degli ultimi progressi registrati in questo ambito in campo biologico-molecolare e della ricaduta clinica che da essi deriva. Prendendo spunto da questi aspetti, si è discusso di come l'individuazione di nuove classi di farmaci 'intelligenti', in grado di colpire selettivamente specifici target molecolari, stia modificando l'approccio terapeutico alle patologie ginecologiche-oncologiche, e di come stiano emergendo nuove problematiche e riflessioni sulle modalità di diagnosi molecolare e pianificazione terapeutica, tese essenzialmente a integrare nella pratica clinica un approccio sostenibile di quella medicina di precisione che si propone come ultimo obiettivo una terapia personalizzata e rispettosa della qualità di vita delle pazienti.

Due temi innovativi di questa XXXIX^a Riunione del Gruppo MITO sono stati quello della diagnosi e cura dei tumori rari ginecologici e quello della preservazione della fertilità nelle pazienti con carcinoma ovarico.

Tutte queste tematiche sono state affrontate e dibattute in un progetto formativo strutturato in due giornate e che ha visto l'alternarsi di relazioni, tavole rotonde e discussioni presentate/condotte sia dai maggiori esperti italiani dell'area ginecologica-oncologica, provenienti da istituzioni all'avanguardia nella ricerca in tale specifica area e aderenti al Gruppo MITO, sia da eminenti clinici stranieri.

In tal modo si è fornito ai partecipanti una visione complessiva sulle più recenti opzioni di diagnosi e terapia, già disponibili o di prossima introduzione, che permetteranno significativi miglioramenti nel percorso di cura nel prossimo decennio per le pazienti con tumori ginecologici.

In questo pdf multimediale troverete una sintesi delle relazioni presentate e alcune videointerviste agli esperti, materiale messo a punto da un team di oncologi e medical writer, e rivisto e approvato dai relatori.

Buona lettura e buona visione.

Dott.ssa Giorgia Mangili e Dott.ssa Delia Mezzanzanica

Coordinamento scientifico XXXIX^a Riunione MITO

Prof. Sandro Pignata

Presidente del Gruppo MITO

Sommario

Interviste Prof. S. Pignata

Al via il nuovo Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche: opportunità e sfide per il nostro Paese

Contestualizzare le metodologie dei recenti studi clinici nel tumore dell'ovaio

La terapia di mantenimento di prima linea con PARP-inibitori nel carcinoma ovarico

Interviste Proff. G. Valabrega ed E. Capoluongo e Dott.sse A. Savarese e B. Pellegrino

I benefici a lungo termine dell'immunoncologia nel tumore dell'endometrio

Intervista Dott. A. Farolfi

SPECIALE TUMORI RARI

TAVOLA ROTONDA - *Tutto quello che avreste voluto sapere sui tumori rari, ma non avete mai osato chiedere*

I tumori del trofoblasto

I tumori a cellule germinali dell'ovaio

I tumori dello stroma e dei cordoni sessuali

I tumori ovarici sierosi di basso grado

I tumori rari della vulva

Immunoterapia e nuove prospettive terapeutiche nei tumori della cervice uterina

La chirurgia conservativa nei tumori epiteliali e non epiteliali dell'ovaio

Preservazione della fertilità nei tumori dell'ovaio: non solo chirurgia

Interviste



Prof. Sandro Pignata

Tumori ginecologici: impegno del gruppo MITO per la ricerca e la cura

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Sandro Pignata

Tumori ginecologici: evoluzione della terapia e ruolo del vaccino anti-HPV

 **GUARDA IL VIDEO**



Al via il nuovo Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche: opportunità e sfide per il nostro Paese

Tratto dalla relazione di **Celeste Cagnazzo**
Presidente del Gruppo Italiano Data Manager (GIDM)

Il Regolamento europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano ha aperto una nuova era per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa e per la loro revisione da parte dei comitati etici.

Dal 31 gennaio 2023 vi è stato il passaggio definitivo alle disposizioni del nuovo Regolamento, con l'obbligo entro il 31 gennaio 2025 di adeguare anche tutte le sperimentazioni eventualmente in corso (**figura 1**).

Con la piena attuazione del nuovo regolamento, tutti i Paesi dell'Unione europea saranno allineati e dovranno seguire le stesse regole per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche.

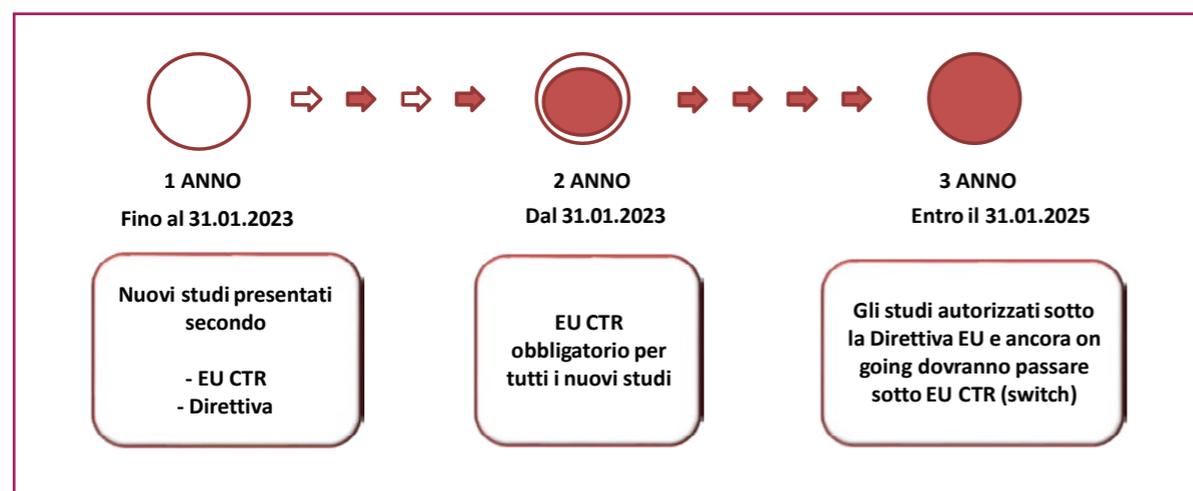


Figura 1.

Con l'applicazione del Regolamento, l'Unione europea persegue la finalità di promuovere l'efficienza delle sperimentazioni cliniche, soprattutto nel caso di sperimentazioni svolte in più Stati membri, stimolando nel contempo l'innovazione e la ricerca, e limitando duplicazioni di valutazione e ripetizioni di sperimentazioni senza valore aggiunto.

Il Regolamento europeo nasce, quindi, con lo scopo di creare un ambiente favorevole allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche in Europa, mediante l'armonizzazione delle



Dott.ssa Celeste Cagnazzo

Aggiornamenti sulla normativa italiana per la conduzione degli studi accademici

 **GUARDA IL VIDEO**

regole e dei processi di valutazione e la supervisione delle stesse, garantendone al tempo stesso standard più elevati per la sicurezza dei partecipanti e la trasparenza delle informazioni, grazie alla relativa pubblicazione della maggior parte delle informazioni inerenti lo svolgimento e i risultati di ciascuna sperimentazione condotta in Europa.

Il portale unico europeo

Al fine di migliorare la trasparenza delle informazioni sugli studi clinici, è stato sviluppato un portale dedicato per la gestione di tutte le sperimentazioni in Europa (*Clinical Trials Information System*, CTIS), che sarà fondamentale per la trasparenza e per consentire di rafforzare la collaborazione, lo scambio di informazioni e i processi decisionali tra gli Stati membri e all'interno degli stessi.

L'autorizzazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche rimarranno sotto la responsabilità degli Stati membri, mentre la *European medicines agency* (Ema) gestirà il CTIS e la pubblicazione dei suoi contenuti nella sezione pubblica del portale.

Tra i maggiori cambiamenti apportati dal nuovo Regolamento vi è, quindi, la modalità di richiesta dell'autorizzazione all'avvio di uno studio clinico. Ci potranno essere uno o più promotori che sottoporranno un unico pacchetto regolatorio per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione attraverso il CTIS e ci sarà un'unica decisione che sarà europea.

Una volta sottoposto il dossier applicativo attraverso il portale unico europeo, partirà

una valutazione che prevede due passaggi paralleli (**figura 2**).

Attraverso il CTIS, la documentazione arriverà all'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), qualora l'Italia sia un Paese coinvolto nella sperimentazione, e ai corrispettivi enti regolatori degli altri Paesi coinvolti, oltre che, in contemporanea, ai comitati etici. Le autorità regolatorie degli Stati membri valuteranno gli aspetti scientifici e metodologici dello studio (criteri di inclusione ed esclusione, disegno statistico, adeguatezza del disegno dello studio, ecc.) e decideranno se in Europa la sperimentazione può essere avviata o meno. Al tempo stesso, ogni nazione effettuerà una valutazione aggiuntiva differente, che riguarderà aspetti etici o di fattibilità locale. In Italia, questa valutazione sarà portata avanti da un solo comitato etico, che esprimerà un parere di valenza nazionale. Tutte le informazioni che passeranno attraverso il portale europeo saranno archiviate in una banca dati europea e la maggior parte dei dati in essa contenuti saranno ad accesso pubblico.

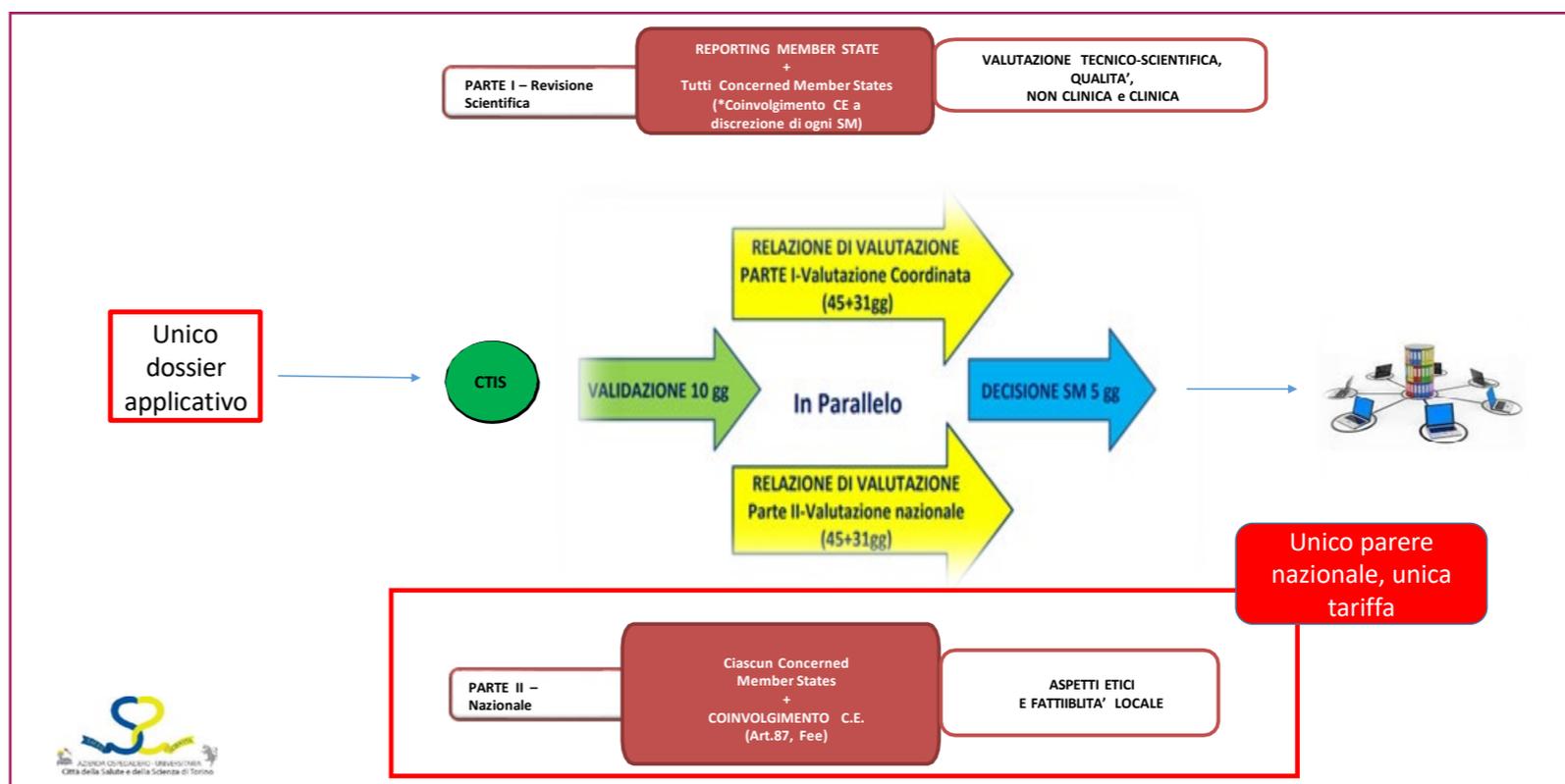


Figura 2.

Il futuro dei comitati etici

In Italia sono già stati istituiti tre comitati etici nazionali. Due sono stati istituiti presso l'Aifa e si occuperanno di valutare le sperimentazioni condotte su popolazioni pediatriche e terapie avanzate. Il terzo comitato etico è stato istituito presso l'Istituto superiore di sanità (Iss) e si occuperà di valutare le sperimentazioni avviate da enti pubblici di ricerca. A questi tre comitati etici nazionali se ne aggiungeranno altri 40 territoriali, che valuteranno studi interventistici su farmaci o dispositivi e studi osservazionali farmacologici che non rientrino nell'ambito pediatrico o delle terapie avanzate. Questi comitati etici saranno a nomina regionale, al fine di garantire una certa indipendenza dai centri di sperimentazione. Ogni Regione avrà poi la possibilità di istituire comitati accessori locali che valuteranno tutti gli

altri tipi di studi: osservazionali non farmacologici, chirurgici, uso compassionevole, ecc. (**figura 3**).

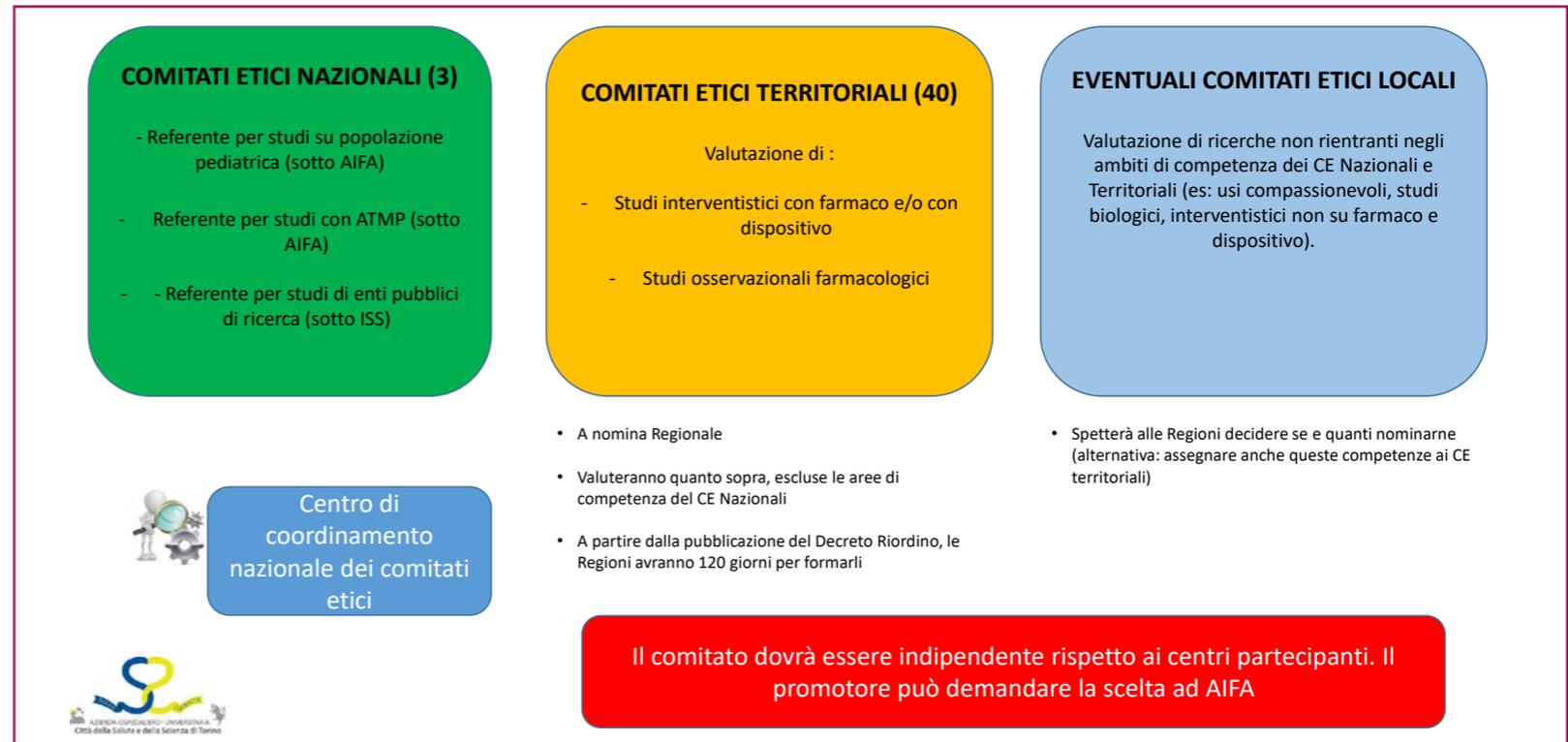
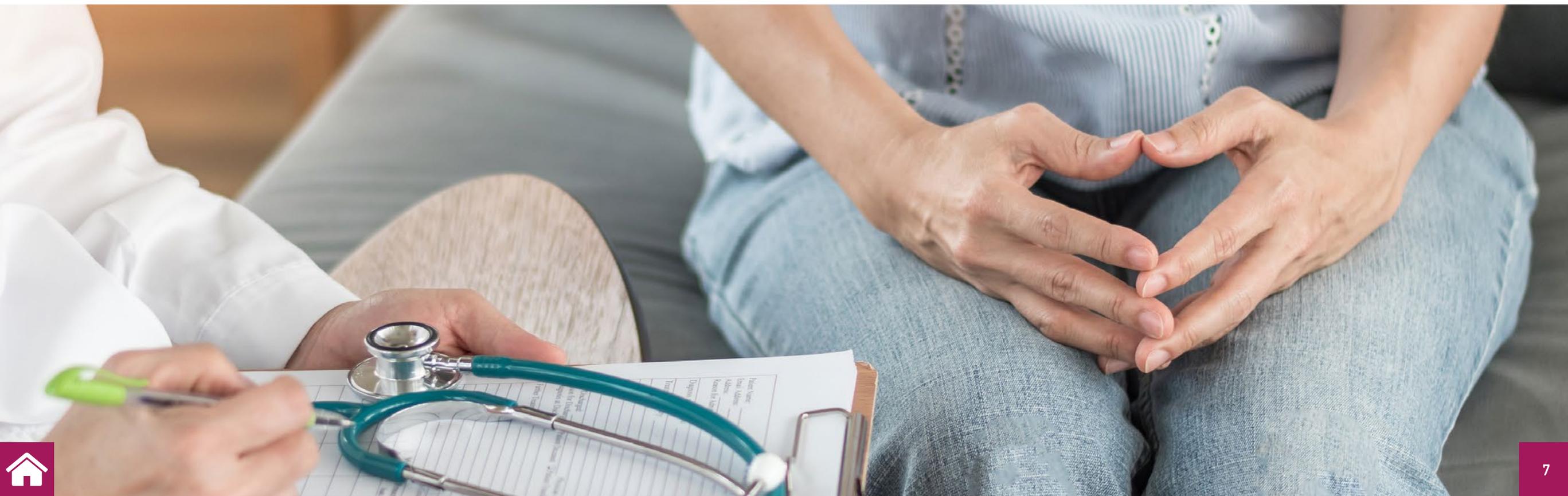


Figura 3.



Il comitato valutatore dovrà essere indipendente rispetto ai centri partecipanti alla sperimentazione e il promotore dello studio potrà demandare la scelta del comitato etico ad Aifa. Il centro di coordinamento nazionale istituito nel 2018 continuerà ad avere la funzione di controllo sulle attività dei comitati etici.

Inoltre, sono state stabilite tariffe definitive standard per i promotori delle sperimentazioni cliniche *profit* (**figura 4**).

In più, sono stati introdotti nuovi moduli che i promotori dovranno compilare e che saranno obbligatori, come il curriculum vitae dello sperimentatore principale e la dichiarazione di interessi, oltre a un nuovo modulo riguardante l'idoneità sito-specifica, che dovrà essere firmato dal rappresentante legale dell'istituto o da un suo delegato. Tutti questi documenti dovranno essere caricati sul portale unico europeo.

Sperimentazioni a basso livello di intervento

Una novità del nuovo regolamento è rappresentata dalle sperimentazioni a basso livello di intervento (**figura 5**). Si tratta di sperimentazioni in cui i medicinali utilizzati sono autorizzati e impiegati in conformità alle condizioni dell'AIC o, se al di fuori di essa, in base a elementi di evidenza scientifica supportati da pubblicazioni sulla sicurezza e l'efficacia in uno qualsiasi degli Stati membri interessati. In

Allegato 1

TIPOLOGIA DI SPERIMENTAZIONI CLINICHE E MODIFICHE SOSTANZIALI	TARIFFA UNICA (€)	Quota comitato etico	Quota AIFA ¹	Quota ISS
SC fase I	20.000	6.000	2.100	11.900
SC fase II e III				
da 1 a 15 centri di sperimentazione coinvolti	17.000	7.500	9.500	
oltre 15 centri di sperimentazione coinvolti	19.000	9.500	9.500	
SC fase IV				
da 1 a 15 centri di sperimentazione coinvolti	12.500	6.800	5.700	
oltre 15 centri di sperimentazione coinvolti	14.500	8.800	5.700	
MS fase I ²	9.000	2.500	3.500	3.000
MS fase II, III e IV	6.000	2.500	3.500	
Italia RMS - maggiorazione SC – MS	4.500	1.000	3.500	
Italia SaMS - Annual Safety Report ³	3.500	500	3.000	

LEGENDA:
SC (Sperimentazioni Cliniche) / MS (Modifiche Sostanziali) | RMS (Reference Member State) / SaMS (Safety assessing Member State)

Figura 4.

SPERIMENTAZIONI A BASSO LIVELLO DI INTERVENTO

Sperimentazione Clinica che **promotore** **soddisfa tutte le seguenti condizioni**

- I medicinali sperimentali, ad esclusione del placebo, sono autorizzati
- In base al protocollo della sperimentazione clinica
- I medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'AIC; o
- L'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati Membri interessati;
- Le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato

Da assicurazione/indennizzo obbligatorio ad un approccio proporzionato al rischio

Figura 5.

questi studi, le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato.

Questo tipo di studio sarà associato a un meccanismo assicurativo differente, con un approccio proporzionato al rischio per l'indennizzo.

Altre novità pratiche

Altre novità riguardano i tempi di archiviazione del materiale di studio, che vengono estesi a 25 anni; il promotore della sperimentazione dovrà produrre alla fine dello studio una sintesi dei risultati, unitamente a una sintesi scritta con un linguaggio comprensibile ai non addetti ai lavori. Non vi saranno differenze, da un punto di vista gestionale e di standard richiesti, tra le sperimentazioni profit e quelle *no profit*.

Il decreto ministeriale del 30 novembre 2021 ha introdotto alcune misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici su medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali, nonché a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi.

In base a questo decreto, è possibile “vendere” i dati di uno studio a un'azienda interessata attraverso un meccanismo non semplice. È necessario, innanzitutto, individuare un soggetto esperto in consulenza brevettuale che preveda quanto chi acquista i dati potrà guadagnare. In base a queste informazioni, si potrà stabilire un prezzo per quei dati. Una volta ceduti i dati, bisognerà rimborsare tutte le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione (per esempio, il *fee* di valutazione) e la somma restante verrà così ripartita: 50% a favore del promotore, 25% a favore del fondo per le sperimentazioni *no profit* e 25% a favore di un fondo Aifa che dovrebbe essere reinvestito in ricerca.

Cosa cambia per gli studi osservazionali

Per quanto riguarda gli studi osservazionali, il nuovo Regolamento si riferisce esclusivamente a quelli di tipo farmacologico. Ad oggi, si stanno attendendo nuove linee guida di Aifa in merito, che sostituiscano quelle del 2008, ed è stato istituito un nuovo registro elettronico per questo tipo di studi. L'unica novità interessante riguarda gli studi prospettici farmacologici. Per questa tipologia di studi è possibile richiedere il parere di un solo comitato etico (**figura 6**). Per quanto riguarda gli studi retrospettivi, non sono state date ancora direttive in merito. Nel caso degli studi osservazionali non di tipo farmacologico, ad oggi non esiste un'autorità competente e l'unica cosa certa al momento è che non esistono nuove regole, quindi bisogna far riferimento, come in passato, a più comitati etici. Un problema del nostro Paese è legato anche a un'interpretazione molto restrittiva della normativa in tema di privacy; un problema assente in altri Stati, come la Spagna, in cui vengono contemplate basi legali alternative rispetto al consenso informato.

Gli studi osservazionali oggi

- ➔ Normati unicamente gli osservazionali farmacologici
- ➔ **Possibilità di unico parere nazionale per gli osservazionali prospettici su farmaco**
- ➔ In attesa di nuove linee guida AIFA 
- ➔ Istituito nuovo registro

 **Agenzia Italiana del Farmaco**

Home > Ricerca e sperimentazione clinica > Registro degli Studi Osservazionali (RSO - Attivazione a partire dal 31 gennaio 2023)

[Registro degli Studi Osservazionali \(RSO - Attivazione a partire dal 31 gennaio 2023\)](#)

Si informano i referenti OsSC che il prossimo 31 gennaio sarà attivato il Registro degli Studi Osservazionali (RSO).

Figura 6.

Nel nostro Paese non è stato fatto molto per adeguarci alla normativa europea. È stata promulgata una legge nel 2018, nota come legge Lorenzin (L 3/2018, legge delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza

sanitaria del Ministero della salute), seguita poi da un decreto legislativo nel 2019, ma mancano ancora molti tasselli. Sicuramente è necessario un decreto per il riordino dei comitati, che porterà a identificare i 40 comitati territoriali (*vedi box di aggiornamento*), ma anche un decreto relativo alla tariffa unica.

Aggiornamento - Pubblicati in Gazzetta Ufficiale i decreti sui comitati etici

Il 7 febbraio 2023 sono stati pubblicati in Gazzetta Ufficiale quattro decreti in materia di comitati etici che segnano un passo decisivo verso la piena implementazione nel nostro ordinamento del Regolamento europeo 536/2014 in materia di sperimentazioni cliniche.

Nello specifico, sono stati individuati i 40 comitati etici territoriali che hanno il compito di valutare le sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano.

Inoltre, si è regolamentata la fase transitoria in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Aifa.

Altro importante provvedimento è il decreto, adottato dal Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, di determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche.

È stato inoltre firmato il decreto di armonizzazione normativa che disciplina, in particolare, le funzioni dei comitati etici, i criteri per il riparto delle competenze tra comitati etici territoriali e comitati etici a valenza nazionale, i criteri per la composizione dei comitati etici, al fine di garantire che i componenti siano in possesso di una documentata

conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici, anche al fine di garantirne l'indipendenza.

Consulta i quattro decreti:

- **Decreto 30/01/2023**
Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali. [Leggi](#)
- **Decreto 30/01/2023**
Determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale. [Leggi](#)
- **Decreto 27/01/2023**
Regolamentazione della fase transitoria in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'agenzia italiana del farmaco. [Leggi](#)
- **Decreto 26/01/2023**
Individuazione di quaranta comitati etici territoriali. [Leggi](#)

Inoltre, c'è urgente bisogno di un decreto che riconosca tutte le infrastrutture dedicate alla ricerca in Italia. Un anno fa, l'Aifa ha pubblicato una proposta di gestione temporanea e attualmente si sta agendo secondo queste indicazioni, ma questa proposta non è stata accolta con favore dai promotori. L'auspicio è che nei prossimi mesi il quadro venga completato e che saremo pronti per dare piena attuazione al nuovo Regolamento europeo come gli altri Stati dell'Unione.

Il nostro Paese ha sempre avuto un apparato burocratico complicato. Se non ci adeguiamo alle nuove regole europee sulle sperimentazioni cliniche rischiamo di essere tagliati fuori, anche perché aggiungere un Paese "in corsa", a studio già avviato, comporta un grosso sforzo sia da un punto di vista operativo sia economico per i promotori. Se l'Italia non imparerà ad essere competitiva rimarrà esclusa, con la conseguenza che i nostri pazienti non avranno le stesse possibilità di accesso alle nuove terapie degli altri cittadini europei.



Contestualizzare le metodologie dei recenti studi clinici nel tumore dell'ovaio

Tratto dalla relazione di **Gennaro Daniele**

Direttore UOC Fase I, Direttore ricerca e sviluppo Clinical Trial Center, Fondazione Policlinico Universitario 'A. Gemelli' IRCCS, Roma

Sicuramente, uno degli aspetti più importanti della metodologia dei moderni trial clinici in oncologia ginecologica è l'integrazione dei biomarcatori: sia quelli prognostici (BRCA, lo stadio FIGO e il residuo di malattia dopo la citoriduzione), che devono essere sempre considerati tra i criteri di stratificazione, sia quelli predittivi, che dovrebbero essere utilizzati per selezionare le pazienti da inserire in tali studi.

Gli studi con *biomarker-enriched design*

Proprio in caso di presenza di un biomarcatore predittivo, il disegno di studio più semplice e produttivo che si possa immaginare è il cosiddetto *biomarker-enriched design*. La domanda a cui risponde questo studio è: quanto il nuovo farmaco è meglio dello standard nella popolazione selezionata?

Tutti i pazienti che presentano quel biomarcatore rispondono, e bene, a quel farmaco. Il disegno dello studio in questo caso è molto semplice: è sufficiente escludere dall'arruolamento tutti i pazienti negativi per il biomarcatore in questione e randomizzare, invece, coloro che lo esprimono a ricevere il nuovo farmaco versus lo standard di trattamento. Questo tipo di disegno fornisce una dimostrazione dell'efficacia di una terapia di precisione.

Nel campo della neoplasia ovarica possono essere considerati *biomarker-enriched trial* gli studi del programma SOLO (SOLO1, SOLO2, SOLO3) sull'inibitore di PARP olaparib, mentre nel caso del carcinoma del polmone lo sono gli studi condotti sui farmaci inibitori dell'EGFR.

Questo disegno è davvero efficiente se il biomarcatore è realmente predittivo ed è stato già validato per questo (cioè se il suo valore come biomarcatore non è un quesito a cui si propone di rispondere lo studio), nonché se la sua presenza è sufficientemente frequente, altrimenti occorre eseguire un gros-



so lavoro a monte, disegnando trial di selezione di pazienti o grossi screening che portano poi a selezionare pochi pazienti.

L'esempio più tipico è quello illustrato nella **figura 1**. Immaginando di dover disegnare uno studio di fase 3 (potenza 80% e alfa 5%) con un farmaco associato a un dimezzamento del rischio di morte (HR 0,50) in una popolazione selezionata (positiva per un dato biomarcatore), per dimostrare questa ipotesi sono necessari solo 74 eventi; se, invece, si conduce lo studio nella popolazione non selezionata (*all comers*), il numero di eventi (e, di conseguenza, di pazienti da arruolare) cresce in maniera inversamente proporzionale alla frequenza del biomarcatore nella popolazione generale: gli eventi diventano 316 se metà della popolazione arruolata è positiva per il biomarcatore e, addirittura, più di 2000 se, invece, è positivo per quel biomarcatore un quinto della popolazione generale.

Questo tipo di disegno è etico solo se il biomarcatore è un biomarcatore reale e puro, cioè se i pazienti che non lo esprimono (negativi per quel biomarcatore) non hanno alcuna chance di rispondere; in caso contrario, escludendo tali pazienti dall'arruolamento, li si esclude completamente anche dal potenziale utilizzo di un farmaco che potrebbe essere loro di beneficio. Quanti sono, in oncologia, i biomarcatori noti di questo tipo? Due o tre. Rispetto a quest'ultima affermazione, come considerare i geni BRCA mutati e il deficit della ricombinazione omologa (*Homologous Recombination Deficiency, HRD*)? Sono biomarcatori reali? Sono gli unici biomarcatori la cui presenza indica l'attività e l'efficacia dei farmaci PARP-inibitori? La risposta è no.

Per questo nascono nuovi studi che, soprattutto nel setting della terapia di prima linea del carcinoma ovarico, non escludono le pazienti senza biomarcatori (cioè pazienti con BRCA *wild-type* o HRD-negative), ma studiano entrambe le popolazioni (positiva per i biomarcatori e negativa per i biomarcato-

ri) con i dovuti aggiustamenti (basati per esempio sulla stratificazione delle pazienti) finalizzati a correggere le analisi e a trarre conclusioni corrette (**figura 2**).

Comparison of Targeted to Untargeted Design

Simon R, Development and Validation of Biomarker Classifiers for Treatment Selection, JSPI

Treatment Hazard Ratio for Marker Positive Patients	Number of Events for Targeted Design	Number of Events for Traditional Design		
		Percent of Patients Marker Positive		
		50%	33%	20%
0.5	74	316	720	2040
0.67	200	820	1878	5200

Figura 1.

Biomarker stratified design

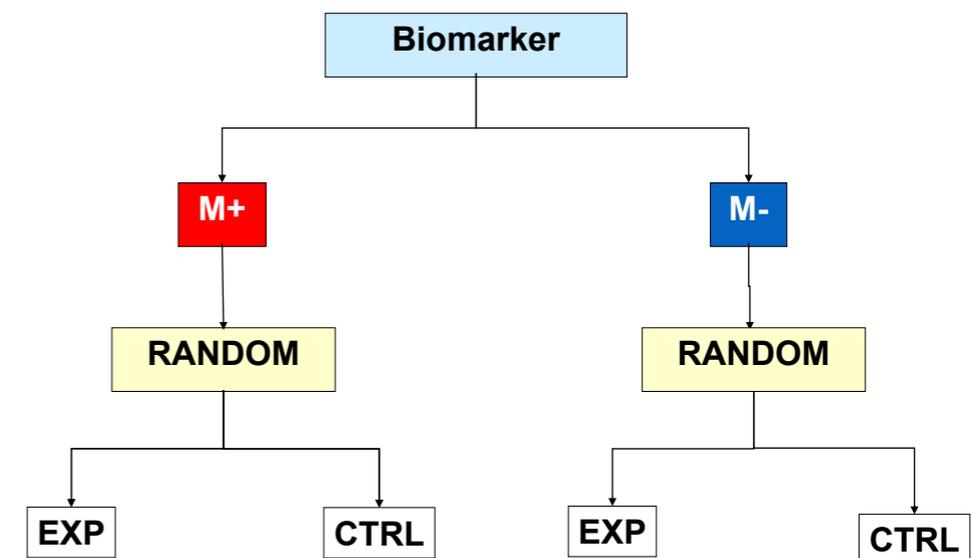


Figura 2. M+: pazienti positive per un dato biomarcatore; M-: pazienti negative per un dato biomarcatore.

Nella **figura 3** è riportato il disegno dello studio PRIMA, un trial registrativo nel quale pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato e ad alto rischio di recidiva, in risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino, sono state randomizzate a ricevere il PARP-inibitore niraparib oppure un placebo come terapia di mantenimento. In questo trial sono stati utilizzati come fattori di stratificazione alcuni fattori clinici, quali l'utilizzo o meno della chemioterapia neoadiuvante, la migliore risposta alla terapia a base di platino (completa o parziale), nonché lo status dell'HRD (presente o assente).

Nello studio PAOLA-1 (**figura 4**), le pazienti, dopo la risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino (più almeno tre cicli di bevacizumab), sono state randomizzate a ricevere olaparib più bevacizumab oppure il solo bevacizumab come mantenimento per 2 anni e i fattori di stratificazione utilizzati sono stati lo status mutazionale di BRCA (pazienti BRCA-mutate vs pazienti con BRCA *wild-type*) e la risposta alla terapia di prima linea a base di platino (risposta completa, risposta parziale, non evidenza di malattia in base al *timing* della chirurgia).

Il rischio della molteplicità

In questo disegno si ha il massimo delle informazioni, perché analizzando il braccio dei pazienti positivi per il bio-

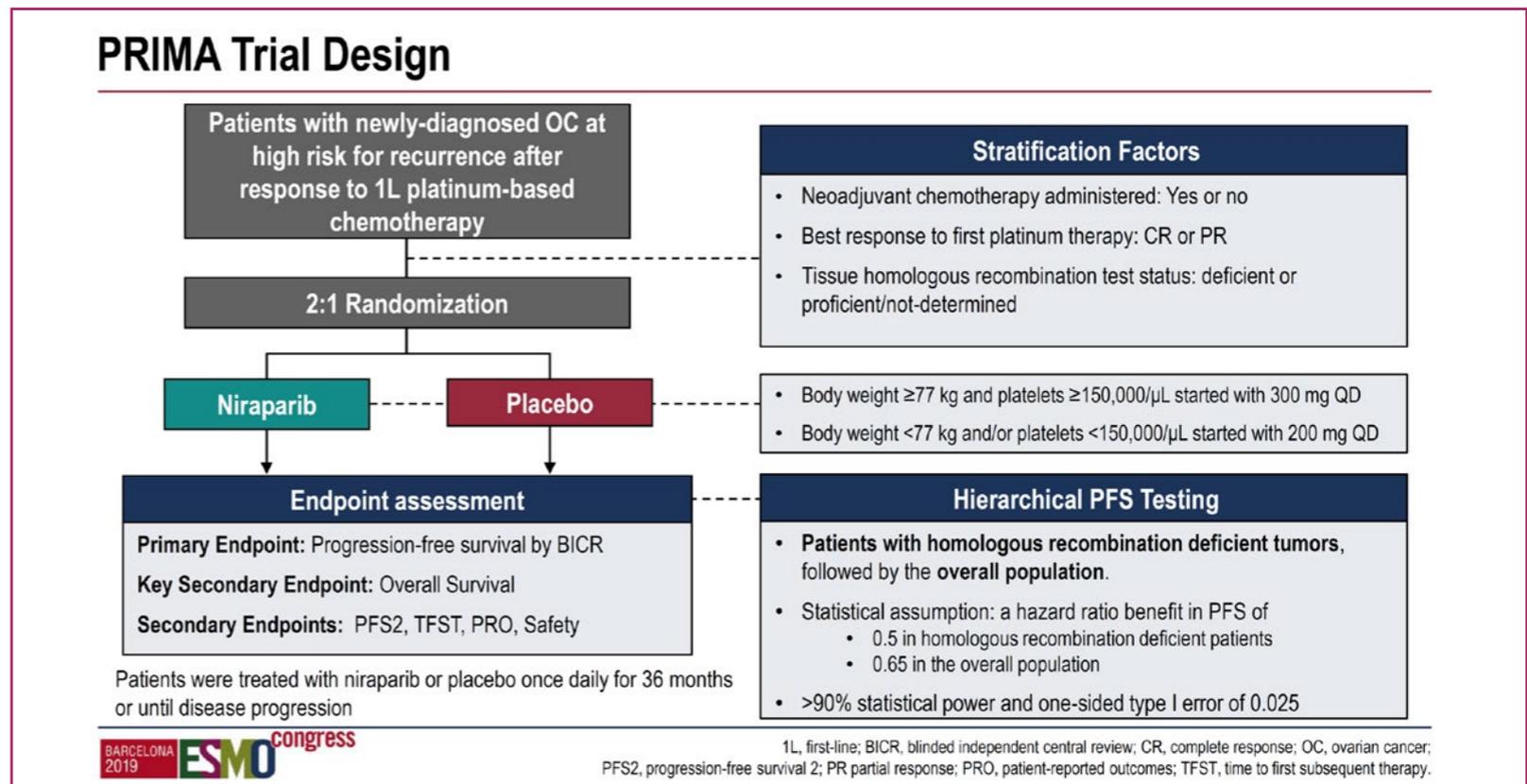


Figura 3. Disegno dello studio PRIMA.

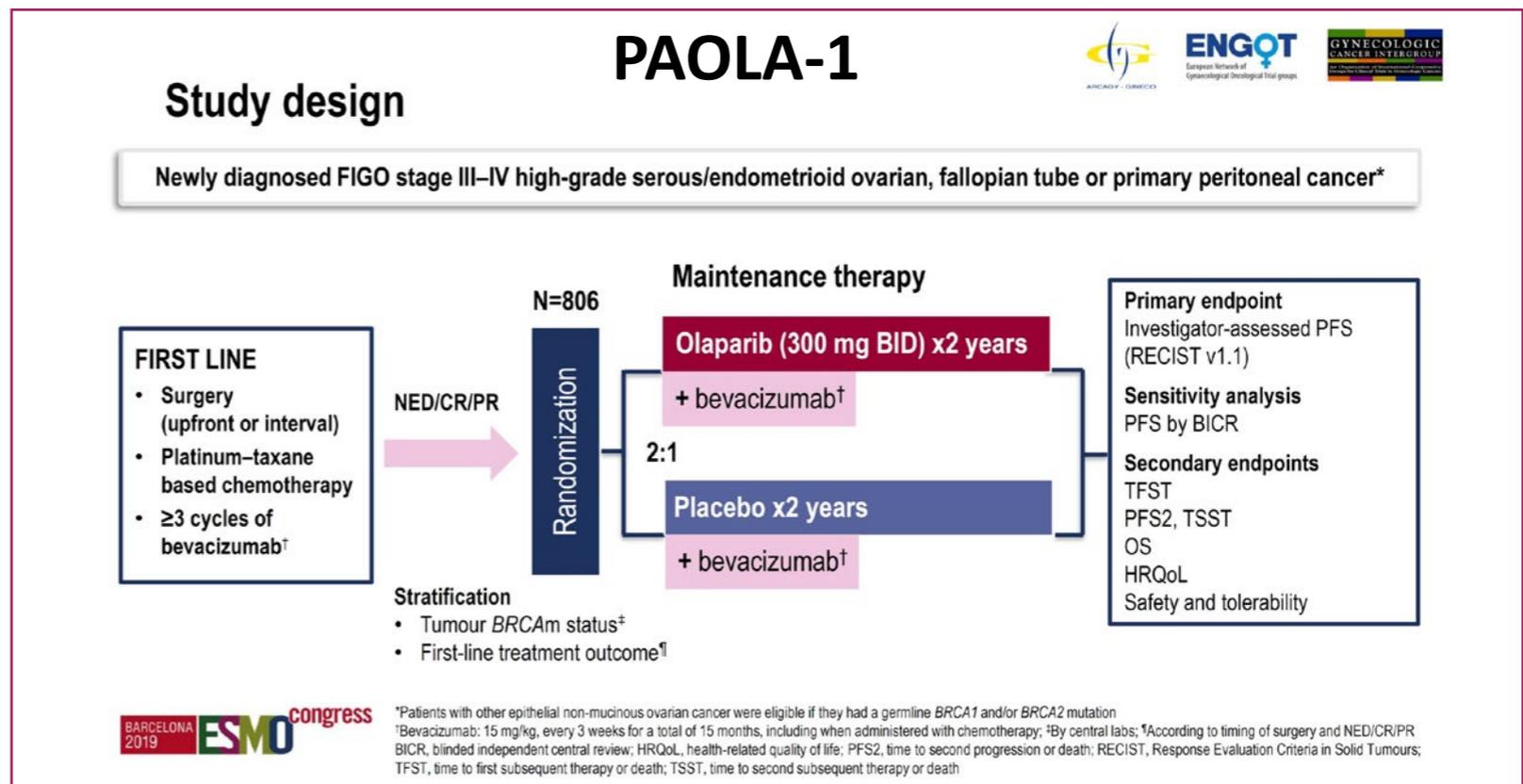


Figura 4. Disegno dello studio PAOLA-1.



marcatore si sfrutta il carattere predittivo dello stesso. Confrontando l'outcome dei pazienti positivi per il biomarcatore con quello dei pazienti negativi si possono avere informazioni circa il ruolo prognostico dello stesso biomarcatore. Il principale rischio di questo disegno è rappresentato dalla molteplicità, il fenomeno per cui, stante un disegno statistico di un trial (errore di primo e secondo tipo), il rischio di almeno un falso positivo e un falso negativo aumenta all'aumentare del numero di test (confronti) che si fanno (**figura 5**).

Se all'interno di uno studio si effettuano tre confronti, per esempio, si arriva a una probabilità di falso positivo di circa il 18%, un valore ben lontano da quel valore del 5% che è stato stabilito a priori come errore accettabile. L'unico modo per azzerare il fenomeno della molteplicità è non effettuare confronti multipli (analisi di sottogruppo).

Nella **figura 6** è riportata una parte del protocollo dello studio PAOLA-1.

Nel piano statistico di questo studio è dichiarato che le analisi di sottogruppo (nei diversi sottogruppi prognostici, inclusi quelli basati sullo stato mutazionale di BRCA) non hanno il senso della risposta definitiva, cioè non si eseguono confronti all'interno dello strato, ma hanno bensì

Multiplicity: Making multiple comparisons increases the likelihood that a chance association could be interpreted as causal.

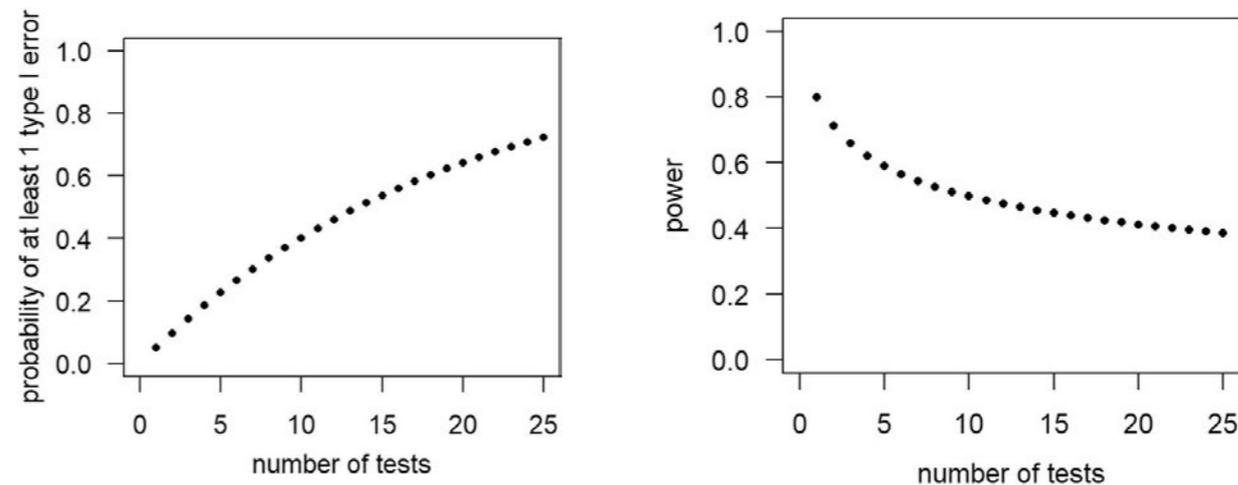


Figura 5.

Subgroup Analyses: Pre-Planned but Exploratory

PAOLA1 Protocol

3.10. Exploratory analyses

Exploratory analyses will be performed among the ITT population.

Note: no multiplicity adjustment will be applied for the analyses detailed below since they will be performed for exploratory purposes.

Subgroups PFS analyses will be conducted to assess consistency of treatment effect across pre-defined subsets, and to identify predictive factors of olaparib efficacy as maintenance therapy. Subgroups considered will be stratifications factors* and main clinical characteristics (cf detail in appendix 4.1). For each subgroup, the HR and 95% CI will be calculated from a single Cox proportional hazards model that contains a term for treatment, the subgroup covariate of interest and the treatment by subgroup interaction term. The treatment effect HR will be obtained for each level of the subgroup from this model. The Cox models will be fitted using SAS® PROC PHREG with the Efron method to control for ties.

These HRs and associated two-sided 95% CIs will be summarized and presented on a forest plot, along with the results of the overall primary analysis. More details on subgroups definition for each factor are provided in appendix 1.

Figura 6.

un intento esploratorio. Il modo corretto per riportare i risultati di queste analisi è il grafico forest plot (**figura 7**).

Per interpretare un grafico forest plot, occorre focalizzarsi sulle stime all'interno del grafico. L'ombra grigia visibile non è altro che la proiezione dell'HR totale con i suoi intervalli di confidenza. Se gli intervalli di confidenza dei vari strati toccano l'ombra grigia, si conclude sostanzialmente che non c'è interazione, cioè che l'effetto del trattamento è coerente in tutti gli strati. Nell'esempio in figura 7 si vede che vi sono due sottogruppi (le pazienti BRCA-mutate e quelle HRD-positive) in cui non si toccano gli intervalli di

How do you interpret it?

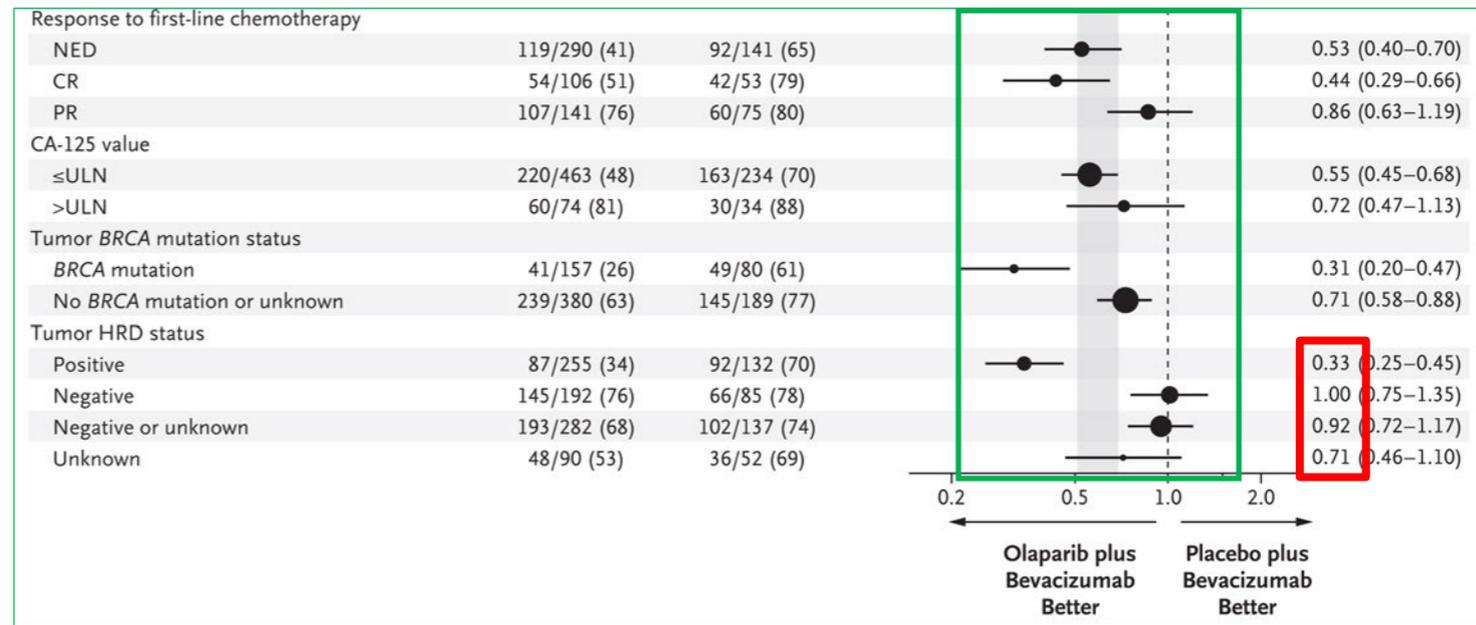
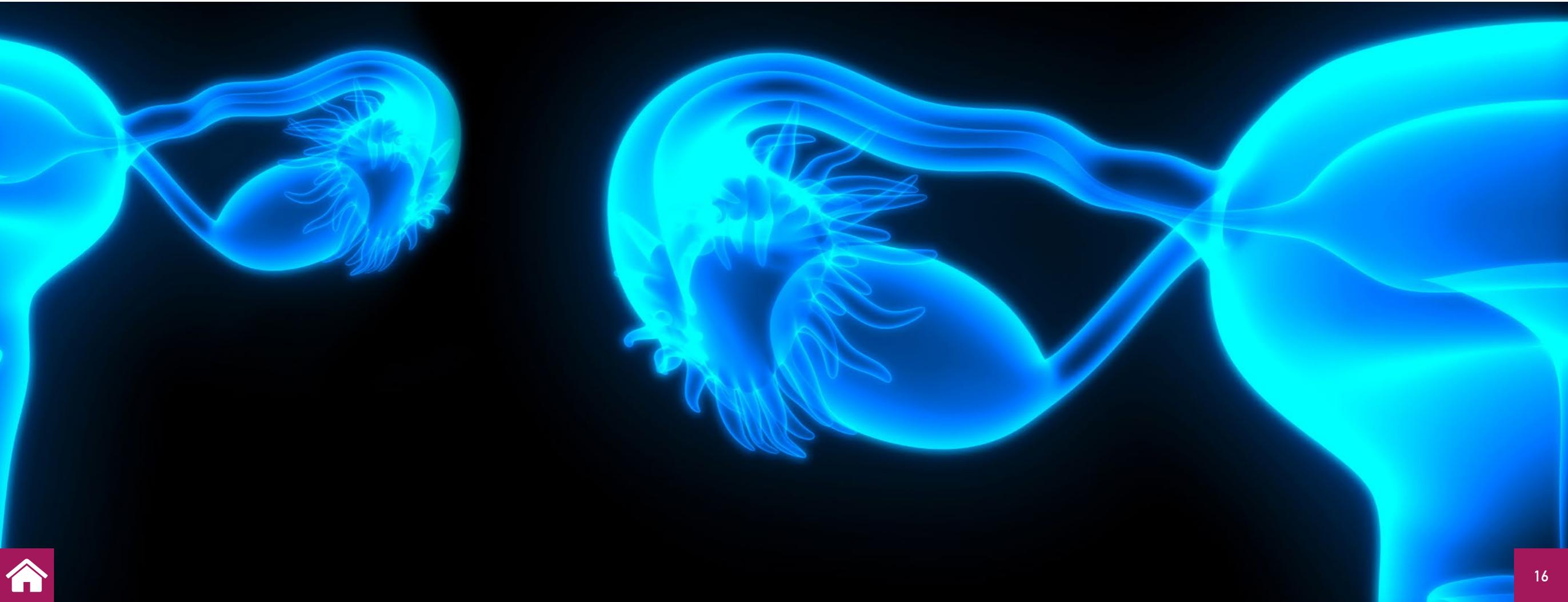


Figura 7. Esempio di grafico forest plot.



confidenza, il che porta a concludere che in questi due sottogruppi è ragionevole pensare a un effetto significativamente diverso (in questo caso a favore del trattamento sperimentale) rispetto alla popolazione generale.

togruppo clinicamente più importante e partire con un'analisi sequenziale dello stesso livello di significatività solo se il primo step dà un risultato significativo, in quanto alfa rappresenta una probabilità a priori che si verifichi un falso positivo (figura 9).

Come mitigare il rischio della molteplicità

In realtà c'è un altro modo per condurre test all'interno di una sottopopolazione e mitigare notevolmente il rischio di molteplicità (rischio che, tuttavia, non si azzeri): si tratta di prevedere alcune analisi specifiche nel disegno e stabilire alcune regole per l'analisi. Per mitigare l'aumento dell'errore alfa è possibile adottare le seguenti regole (figura 8):

1. pianificare quanto alfa si 'spende' per le analisi, si può dividere rispetto alle varie analisi che si devono effettuare;
2. eseguire dei confronti in maniera sequenziale con vari livelli di alfa (analisi gerarchica *testing-planned*);
3. eseguire dei confronti in maniera sequenziale con lo stesso alfa, ma guidati dai dati (analisi gerarchica *data-driven*).

Questo tipo di analisi funziona quando si confrontano diversi sottogruppi all'interno della stessa popolazione con lo stesso endpoint (per esempio, l'analisi di sottogruppo della sopravvivenza libera da progressione nei diversi strati) e questo è il caso più utilizzato in oncologia, in cui sostanzialmente si stabilisce a priori di eseguire prima un'analisi nel primo sot-

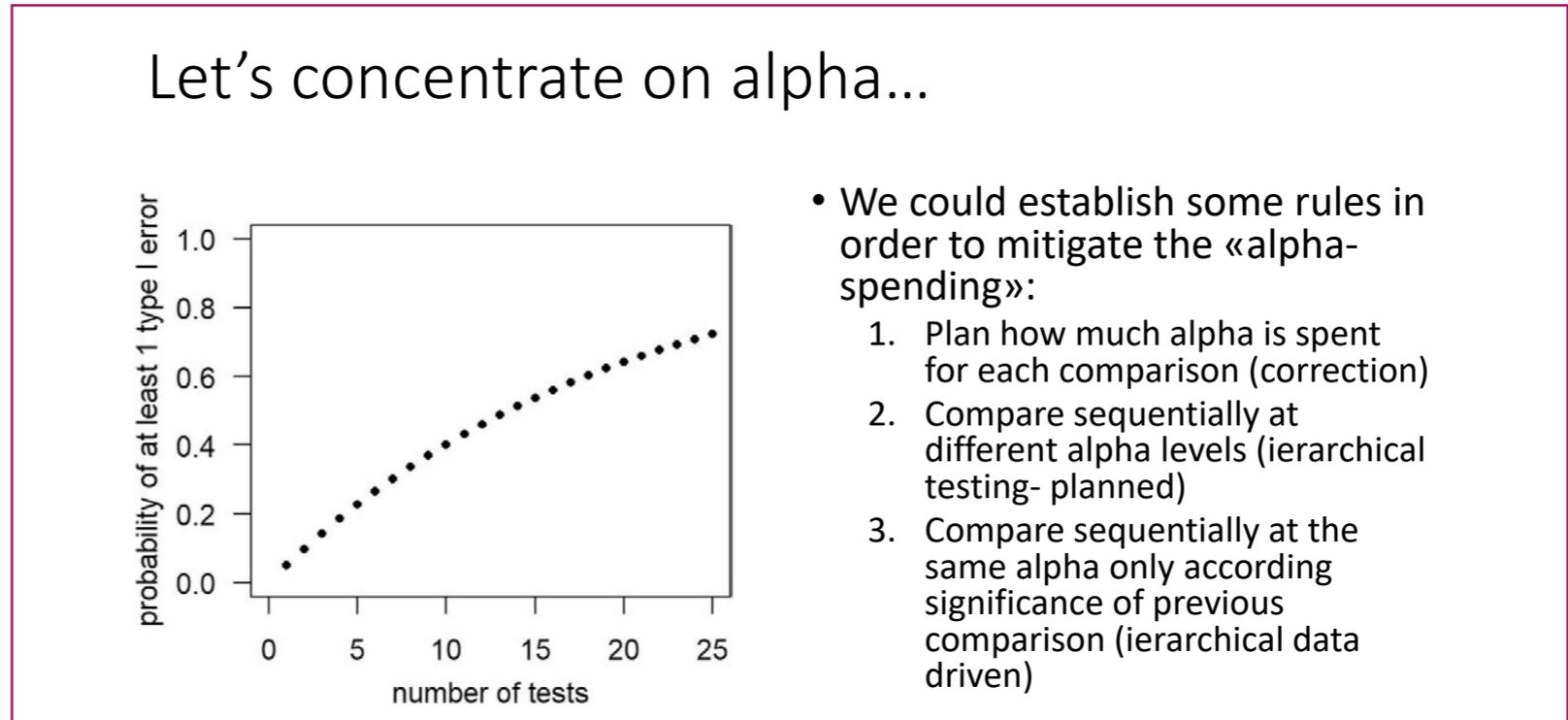


Figura 8.

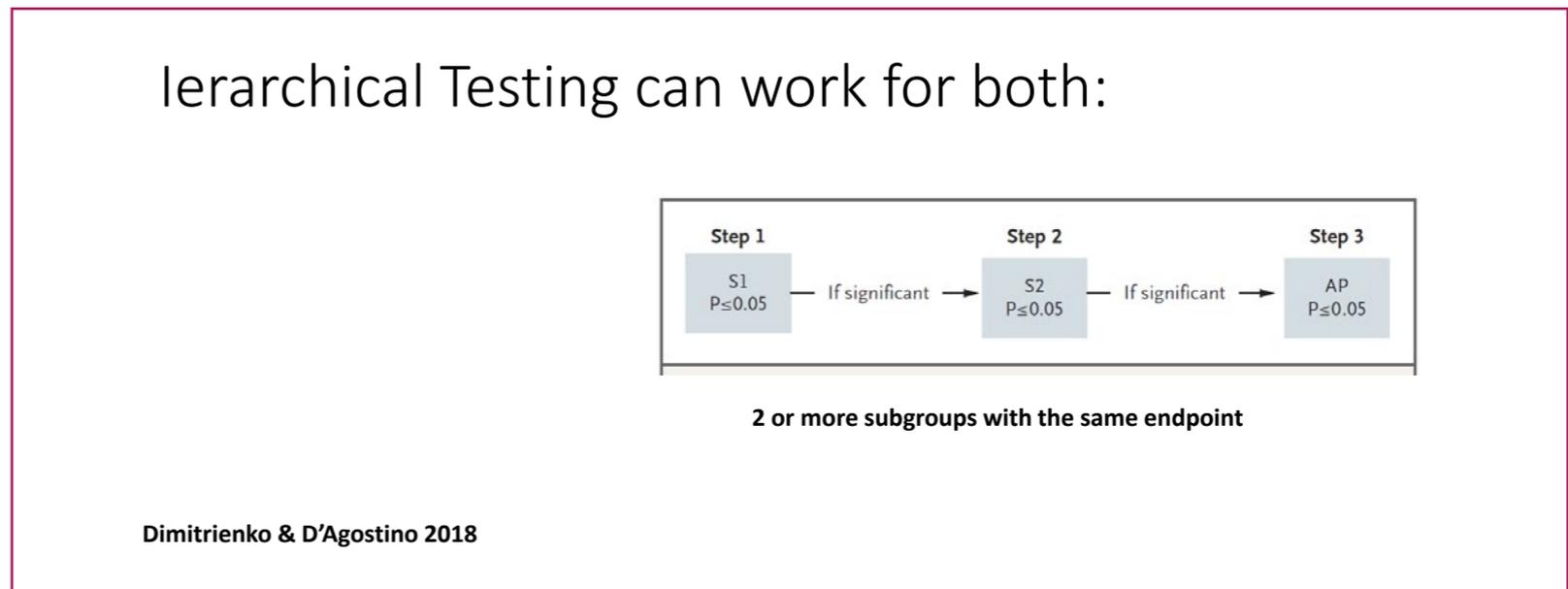


Figura 9.

Nella **figura 10** è riportata una parte del protocollo dello studio PRIMA. In questo studio, per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) si è utilizzato questo schema: l'analisi finale di questo endpoint, infatti, è stata eseguita prima nel sottogruppo di pazienti HRD-positive (dopo aver calcolato la numerosità del campione e il numero degli eventi necessari, 99 in questa popolazione) e poi, in caso di risultato positivo, in tutta la popolazione (nella quale era necessario un calcolo *ad hoc* della numerosità campionaria e della potenza statistica necessaria).

Quindi, come si può interpretare questa analisi gerarchica (**figura 11**)?

In genere, si utilizza lo schema in base al quale prima si analizza il sottogruppo positivo per il biomarcatore, se il risultato è statisticamente significativo si passa all'analisi nel sottogruppo negativo per il biomarcatore e quindi, se anche questa seconda analisi dà un risultato significativo, si procede infine all'analisi nella popolazione complessiva. Qualsiasi negatività in questa sequenza blocca l'analisi: se una delle due analisi in sequenza dà un risultato negativo, non viene eseguita l'analisi successiva. Lo stesso schema può funzionare per due endpoint diversi nella stessa popolazione. Ciò apre il grosso capitolo dell'adeguatezza dei diversi tipi di endpoint utilizzati nei trial clinici. Lo stesso

PRIMA Protocol

The final analysis of PFS for HRDpos and ITT population will be performed sequentially after approximately 99 HRDpos PFS events are reached. The PFS analysis in the ITT population will include all PFS events observed at the time of the final analysis. Assuming a median PFS of 14 months for all placebo patients, a total of approximately 270 PFS events are expected for the final analysis of PFS in the ITT population. This will provide at least 90% power to detect a true HR of 0.65.

Figura 10.

How do you interpret it!

	Outcome of Treatment Assessment*			Design Conclusion: Treatment Beneficial (yes or no)	
	Overall	Biomarker Positive	Biomarker Negative	Biomarker Positive	Biomarker Negative
Designs combining sequential subgroup-specific approach and overall evaluation (hybrid design)					
Sequential assessment: first biomarker-positive subgroup; if positive, then biomarker-negative subgroup; if negative, then overall population	-	-	NA	No	No
	NA	+	-	Yes	No
	NA	+	+	Yes	Yes
	+	-	NA	Yes	Yes

Freidlin et al. J Clin Oncol 2013

Figura 11.

protocollo dello studio PRIMA (**figura 12**) specifica che la PFS e l'OS devono rimanere endpoint primari negli studi sulla prima linea di trattamento del carcinoma ovarico e che durante la terapia di mantenimento con PARP-inibitori bisogna porre particolare attenzione alla PFS2.

Quali sono gli endpoint più adeguati?

La rilevanza dell'endpoint dipende da quanto questo sia adeguato, cioè quanto risponda alla domanda oggetto dello studio, da quanto sia indipendentemente misurabile e corretto nella misurabi-

Endpoints for clinical trials

Panel 1: First-line treatment

Statement 1
 Selection of patient for neoadjuvant chemotherapy or primary cytoreductive surgery (PCS) (32 of 33 groups approved, one opposed)
 PCS after assessment in an expert gynecological oncology unit is preferred. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery (ICS) is a valid alternative only if PCS is not feasible.

1. PCS or three to four cycles of neoadjuvant chemotherapy followed by ICS are valid options after evaluation of the complexity of surgery, the likelihood of complete cytoreduction, and the histological type confirmed by biopsy

- PCS is preferred if a complete resection seems achievable or for patients with tumour histological types associated with a poor response to platinum-based therapy, even if complete resection is questionable (eg, low-grade serous or mucinous carcinoma)
- Neoadjuvant chemotherapy with ICS is the preferred option in patients with chemosensitive histological types and with a low likelihood of an initial complete resection or who are poor surgical candidates

2. Optimal assessment includes a combination of patient status, biological factors, and disease extent by imaging or surgical evaluation

3. The extent of disease at the beginning and at the end of cytoreductive surgery should be thoroughly documented

Statement 2
 Stratification factors (33 of 33 groups approved)
 First-line trials should include validated prognostic stratification factors and predictive factors according to the protocol design and the intervention explored.

1. Prognostic factors such as BRCA status, FIGO stage, timing of surgery (PCS vs neoadjuvant chemotherapy), outcome of surgery (no residual vs any residual tumour), histological type (high-grade serous ovarian cancer or high-grade endometrioid ovarian cancer vs other non-high-grade serous or endometrioid ovarian cancers), or patient status should be included as stratification factors depending on the trial hypothesis

2. Predictive biomarkers, such as BRCA status and homologous recombination status (tested by a validated assay), should be included as stratification factors, especially in trials with PARP inhibitors

3. New biomarkers measured by a validated assay should be prospectively evaluated in first-line trials and properly powered for this endpoint

Statement 3
 Acceptable-reference groups for systemic treatment (33 of 33 groups approved)

1. Backbone systemic therapy is based on the carboplatin-paclitaxel combination

- Six cycles of intravenous carboplatin (target AUC 5–6 mg/mL per min) every 3 weeks and paclitaxel 175 mg/m² remains the reference group for first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer; the addition of bevacizumab is acceptable
- Dose-dense intravenous paclitaxel 80 mg/m² weekly with carboplatin every 3 weeks is an alternative reference group to intravenous carboplatin-paclitaxel every 3 weeks only in populations for whom level 1 evidence of a benefit exists
- Weekly carboplatin AUC 7 combined with paclitaxel 60 mg/m² can be an acceptable option

2. Maintenance therapy should be considered in the reference group for high-grade serous or high-grade endometrioid ovarian cancer

- Patients with BRCA-mutated tumours (either germline or somatic) or BRCA wild-type and homologous recombination-deficient tumours should receive a PARP inhibitor as maintenance, with or without bevacizumab
- The role of maintenance therapy for patients with homologous recombination-sufficient tumours is not completely defined; these patients may receive PARP inhibitors or bevacizumab as maintenance, and even observation alone might be appropriate depending on the trial design

Statement 4
 Challenges of maintenance therapy (33 of 33 groups approved)

1. Progression-free survival and overall survival should remain the primary endpoints

2. PARP inhibitors might affect the effectiveness of subsequent treatments in the recurrence setting, therefore post-treatment progression data* and PFS2† should also be considered as key secondary endpoints

(Continues on next page)

Progression-free survival and overall survival should remain the primary endpoints
 PARP inhibitors might affect the effectiveness of subsequent treatments in the recurrence setting, therefore post-treatment progression data* and PFS2† should also be considered as key secondary endpoints

Maintenance treatment trials should have validated patient-reported outcomes and safety assessments, such as PRO-CTCAE and quality-adjusted endpoints (Q-TWiST or quality-adjusted progression-free survival)

Figura 12.



lità e quanto sia *reliable*, cioè affidabile e indipendente da fattori esterni (**figura 13**).

Per questi motivi, l'endpoint più robusto in oncologia è l'OS, che è un endpoint adeguato, affidabile, facilmente misurabile e difficilmente soggetto a bias; il suo grosso inconveniente, tuttavia, è che per misurarlo sono richiesti trial molto grandi. La PFS è un endpoint molto meno reliable rispetto all'OS, ma ha il vantaggio di richiedere un campione sicuramente più piccolo e molto spesso viene accettata come surrogato dell'OS per l'approvazione dei farmaci.

Nel caso della terapia di mantenimento, bisogna tenere in considerazione un altro rischio, cioè che anticipare un trattamento (per esempio, anticipare il mantenimento con un PARP-inibitore dalla seconda linea alla prima linea) può creare delle resistenze e quindi determinare un accorciamento del beneficio rispetto alle linee successive, ed è proprio per questo che gli enti regolatori chiedono di tenere sempre più in considerazione l'OS come endpoint primario, e, dove l'OS non sia facilmente raggiungibile, bisogna introdurre la PFS2, cioè il tempo che intercorre dalla randomizzazione fino alla progressione alla linea di terapia successiva rispetto a quella indagata nello studio.

Nello studio PRIMA gli endpoint primari sono stati analizzati in modo gerarchico (**figura 14**). La PFS è stata calcolata innanzitutto nella popolazione di pazienti HRD-positiva, poi nella popolazione complessiva (*Intention-To-Treat*, ITT), poi se entrambi i dati risultavano statisticamente significativi, si poteva passare all'analisi dell'OS nella popolazione ITT e, a seguire, dell'OS nella popolazione HRD-positiva, con la valutazione degli alfa per ciascun endpoint.

Un approccio analogo è stato utilizzato nello studio PAOLA-1, nel quale si è utilizzato uno *ierarchical testing* nella valutazione dell'OS, che poteva essere analizzata solo qualora la diffe-

renza di PFS fra i bracci di trattamento nella popolazione ITT fosse risultata statisticamente significativa, a favore del trattamento sperimentale.

Ma quanto sono attendibili i dati di PFS2 ed OS? Soprattutto nel caso di terapie di mantenimento vi è la necessità di valu-

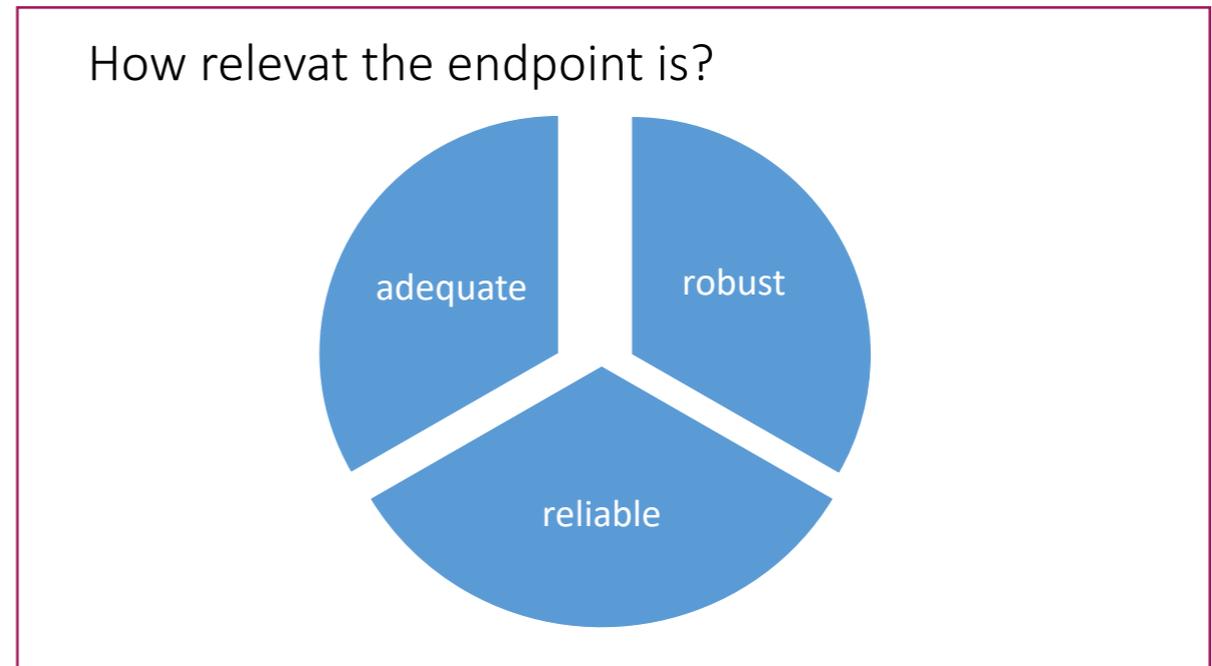


Figura 13.

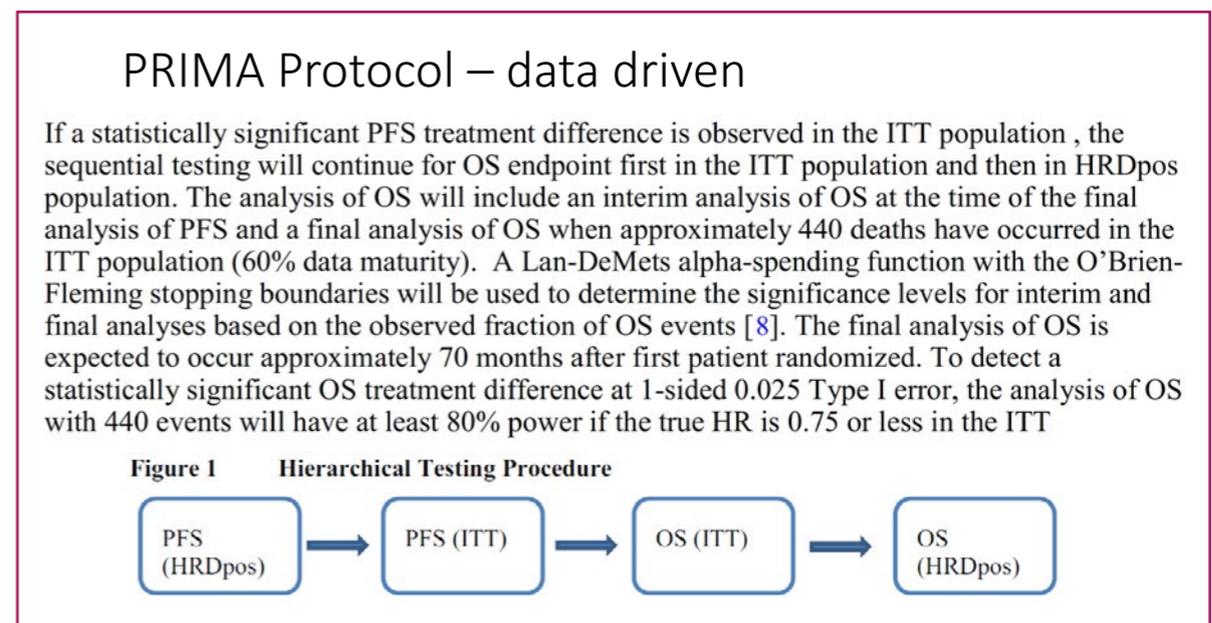
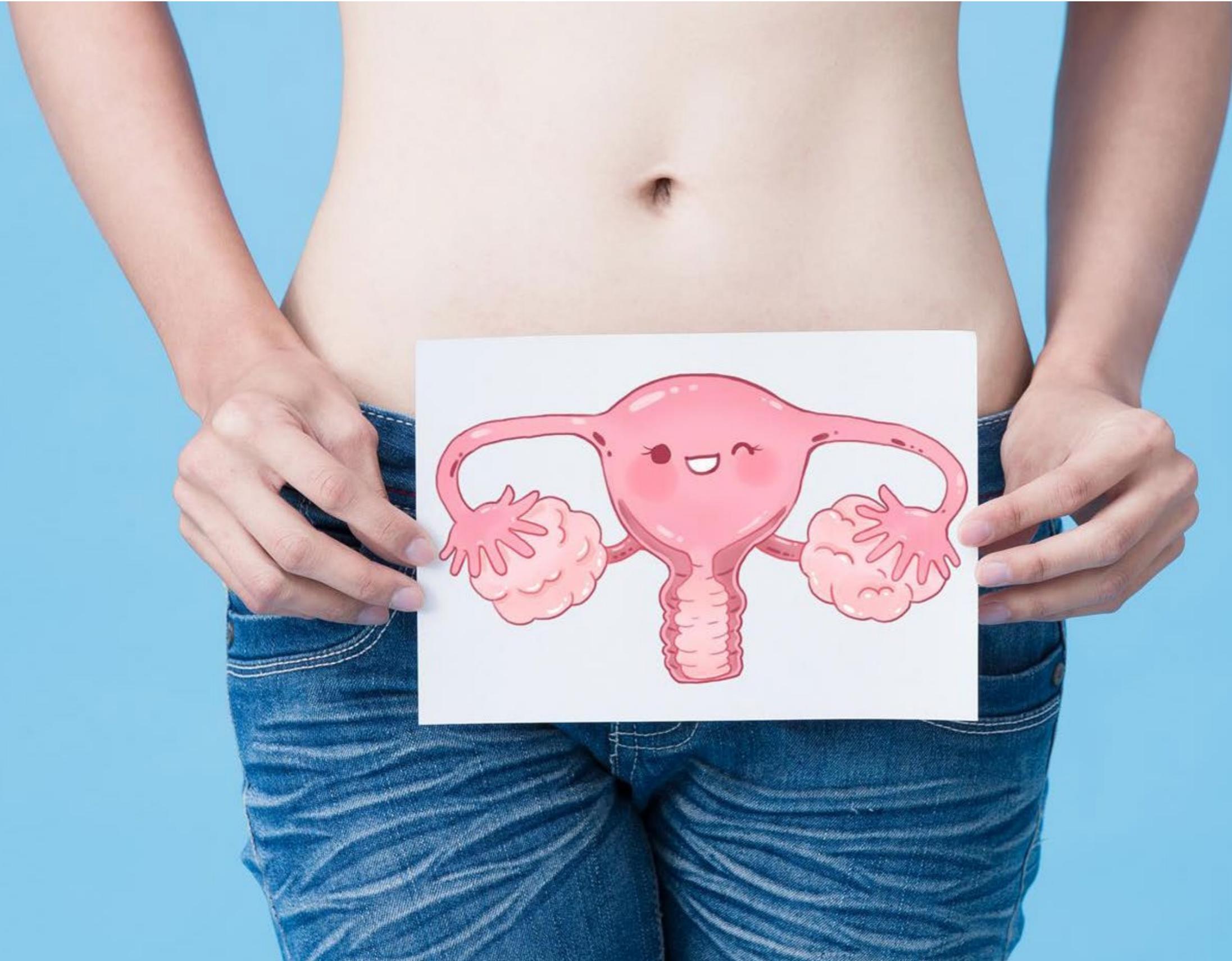


Figura 14.

tare esiti a lungo termine, quali sono, appunto, la PFS2 e OS. L'affidabilità dei dati dipende dalla stima. Pertanto, quando si analizzano le curve di Kaplan-Meier, indipendentemente dai trattamenti confrontati occorre guardare quali sono i *numeri al rischio*, cioè i numeri sotto la curva, che corrispondono al numero di pazienti osservati in ciascun time point e sono una misura dell'affidabilità della stima dell'effetto misurata sulla curva di Kaplan-Meier.



La terapia di mantenimento di prima linea con PARP-inibitori nel carcinoma ovarico

Tratto dalla relazione di **Susana Banerjee**
Gynaecology Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust,
Londra

L'anticipazione dell'utilizzo dei PARP-inibitori (PARPi) come terapia di mantenimento per le pazienti con carcinoma ovarico avanzato in prima linea, rispetto alla recidiva, permette al farmaco di agire, dopo una chirurgia ottimale a residuo 0 (RO) e una chemioterapia adiuvante, sulla malattia microscopica residua.

Un controllo della remissione sufficientemente lungo non solo migliora l'outcome della paziente, ma, in alcuni casi, potrebbe portare addirittura alla guarigione. Ne dà una prima dimostrazione l'aggiornamento presentato di recente dei dati di efficacia dello studio SOLO1, il trial di fase 3 che ha permesso l'approvazione in prima linea del PARPi olaparib come terapia di mantenimento dopo la chemioterapia a base di platino nelle pazienti portatrici di una mutazione di BRCA (1 o 2) dopo una risposta parziale o completa a tale chemioterapia. I dati di follow-up a 7 anni hanno evidenziato una percentuale di pazienti ancora libere da recidiva e non sottoposte a una terapia successiva pari al 45,3% nel braccio sperimentale, sottoposto al mantenimento con olaparib, rispetto al 20,6% nel braccio placebo (**figura 1**).

Un'ulteriore motivazione a favore dell'utilizzo del PARPi in prima linea come mantenimento risiede nell'andamento delle curve di sopravvivenza libera da progressione (PFS) dello studio SOLO1: in uno scenario ipotetico di una paziente a cui non viene offerto il mantenimento con il PARPi dopo la chemioterapia di prima linea, è noto che in circa il 20% dei casi la recidiva si presenta prima dei 6 mesi dall'ultimo ciclo di platino, rendendo la paziente, di fatto, platino-resistente e pertanto non candidabile alla terapia di mantenimento; il 55%, invece, permane platino-sensibile, ma non risponde alla successiva linea e quindi, analogamente, non riceverà mai un PARPi; al tempo stesso, vi è un 25% delle pazienti non trattate con PARPi che a 48 mesi non ha ancora recidivato.

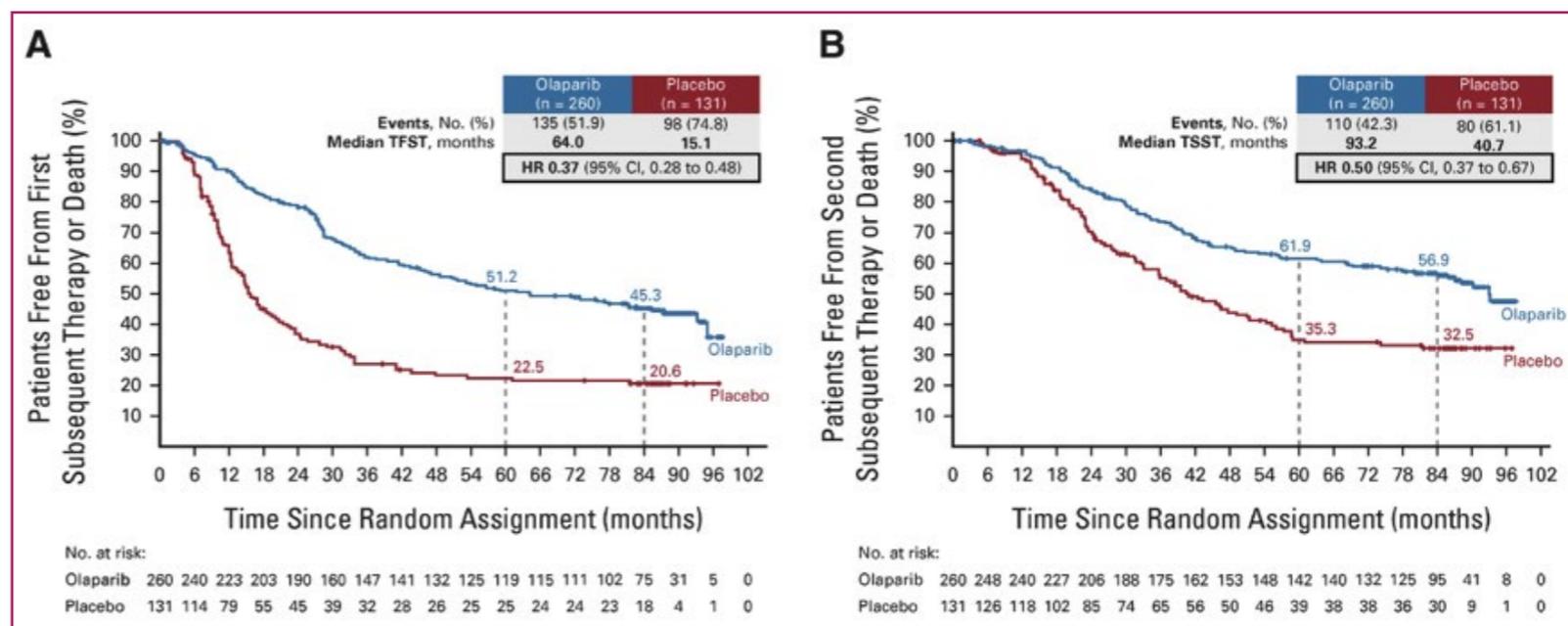


Figura 1. Curve di Kaplan Meier del TFS e TSST a 7 anni dello studio SOLO1.

Uno degli obiettivi della ricerca, pertanto, è la scoperta di marcatori che permettano di identificare questi casi ad ottima prognosi, al fine di evitare loro un trattamento che, sebbene con tossicità maneggevoli, ha pur sempre un impatto non indifferente.

Attualmente, sono disponibili quattro opzioni per la terapia di mantenimento in prima linea:

- niraparib, per il quale l'indicazione non prevede restrizioni per quanto riguarda la presenza o meno di mutazioni di BRCA e di un deficit della ricombinazione omologa (*Homologous Recombination Deficiency*, HRD);
- olaparib, che può essere proposto solo in presenza di mutazioni somatiche o germinali di BRCA;
- la combinazione olaparib più bevacizumab, utilizzabile in alcuni Paesi, come la Francia, sia in pazienti BRCA-mutate sia in pazienti con HRD e BRCA *wild-type*, e in altri Paesi, fra cui l'Italia solo in pazienti con HRD e BRCA *wild-type*;
- bevacizumab, prescrivibile a tutte le pazienti, a prescindere dallo stato dei geni BRCA (mutato o *wild-type*) e dalla presenza o assenza di HRD.

In fase decisionale, è importante tenere a mente che i diversi studi sono stati strutturati in maniera diversa e hanno al loro interno popolazioni con specifiche caratteristiche e differenza fra un trial e l'altro: nello studio PRIMA su niraparib, per esempio, la maggioranza delle pazienti arruolate era considerata ad alto rischio, cioè con un tumore in stadio IV iniziale oppure in stadio III, ma sottoposte a terapia neoadiuvante o con un residuo di malattia dopo la chirurgia. Al contrario, nello studio SOLO1 la maggioranza delle pazienti non aveva residuo di malattia (il 75%), e l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante è stato inferiore di quasi il 50%.

Olaparib in prima linea: lo studio SOLO1

Lo studio SOLO1 è il primo ad aver mostrato un beneficio cli-

nico importante della terapia di mantenimento con un PARPi nel setting della prima linea per le pazienti con tumore ovarico avanzato BRCA-mutate, con un Hazard Ratio (HR) per la PFS pari a 0,33 (IC al 95% 0,25-0,43), corrispondente a una riduzione del 68% del rischio di progressione o decesso per le pazienti trattate con olaparib in mantenimento rispetto ai controlli. È stato dimostrato che il beneficio di PFS si mantiene anche a lungo termine, con una PFS a 5 anni del 48% nel braccio sperimentale contro 21% nel braccio placebo, nonostante il mantenimento avesse una durata massima di 24 mesi. Per quanto riguarda, invece, la sopravvivenza globale (OS), l'aggiornamento dei dati a 7 anni recentemente presentato al congresso ESMO 2022 ha mostrato un HR pari a 0,55 a favore del trattamento con olaparib, con un valore di P pari a 0,0004 non statisticamente significativo (**figura 2**).

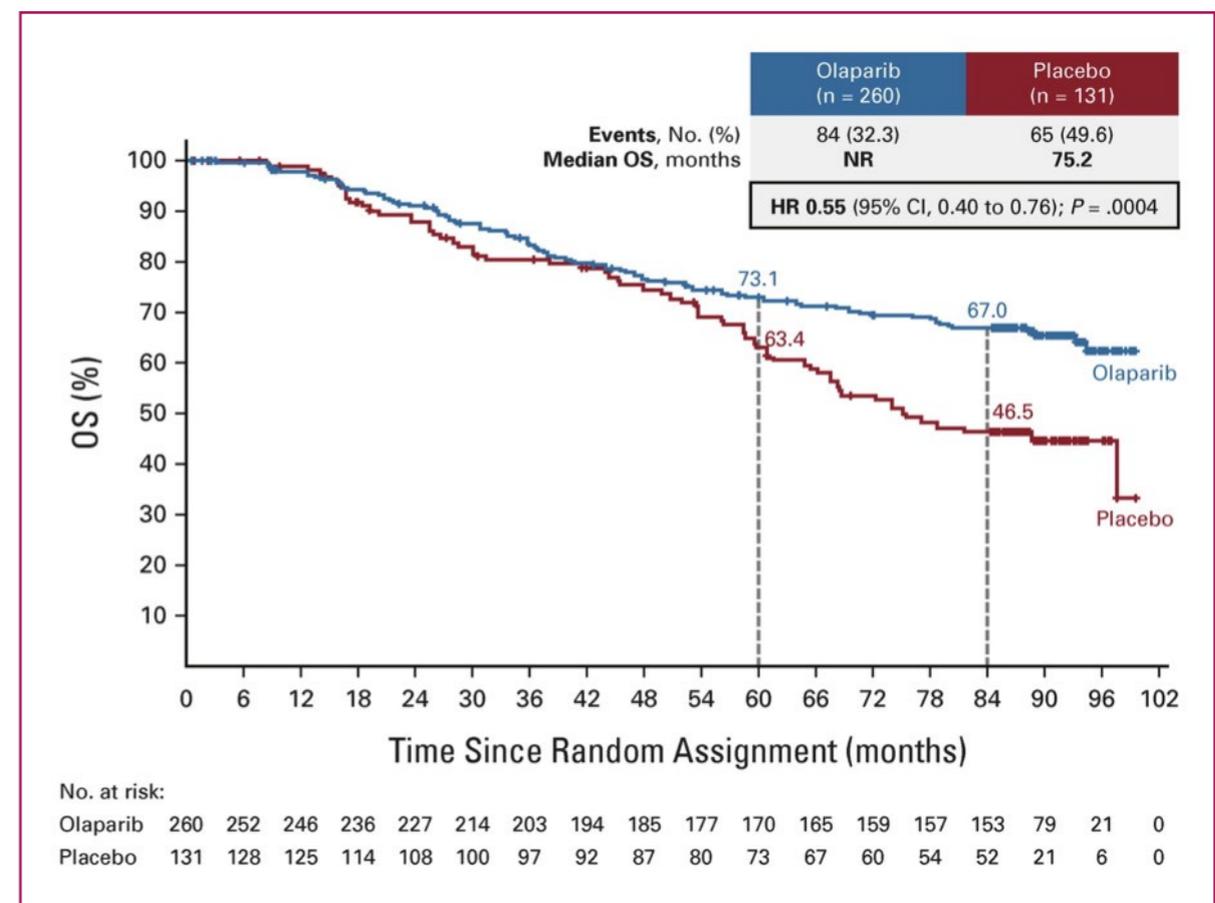


Figura 2. Curve di Kaplan-Meier di OS dello studio SOLO1.

Tale dato è certamente complesso da analizzare, in quanto oltre il 40% delle pazienti appartenenti al braccio placebo sono state successivamente trattate con il PARPi in seconda linea, al momento della recidiva, per cui è possibile affermare che, a livello di pratica clinica, l'utilizzo di olaparib come mantenimento dopo la chemioterapia di prima linea nelle pazienti BRCA-mutate apporta un beneficio considerevole, a prescindere dal fatto nell'ultima analisi che la differenza di OS fra i due bracci (olaparib o placebo) non sia risultata significativa dal punto di vista matematico-statistico.

Niraparib in prima linea: lo studio PRIMA

Lo studio PRIMA (un trial di fase 3 condotto in un setting analogo a quello dello studio SOLO1) ha permesso di valutare il beneficio della terapia di mantenimento con niraparib anche in pazienti senza mutazioni di BRCA. Come riportato sopra, un'importante differenza nei criteri di inclusione rispetto allo studio SOLO1, era la presenza di pazienti ad alto rischio, cioè stadi IV alla diagnosi, o stadi III con residuo di malattia post-chirurgico o pazienti che erano state sottoposte a una chemioterapia neoadiuvante.

Nel 2022 è stato presentato al congresso ESMO l'aggiornamento delle curve di PFS a 3,5 anni: sebbene sia necessario proseguire ulteriormente il follow-up, il beneficio di niraparib è stato confermato sia nella popolazione con HRD (24,5 mesi contro 11,2 mesi; HR 0,52) sia, seppur in minor entità, nella popolazione generale (13,8 mesi contro 8,2 mesi; HR 0,56) (figura 3).

Olaparib più bevacizumab in prima linea: lo studio PAOLA-1

Lo studio di fase 3 PAOLA-1, a differenza

del PRIMA e del SOLO1, ha permesso la comparazione tra l'utilizzo del solo bevacizumab come terapia di mantenimento (standard di cura, in particolare per le pazienti non BRCA-mutate) e la combinazione olaparib più bevacizumab.

Le curve di PFS mostrano un beneficio evidente nella popolazione *all comers* (ovvero tutte le pazienti valutate, non suddivise in base allo stato mutazionale di BRCA e alla presenza o assenza di HRD), ma superiore nella popolazione di pazienti con HRD (comprese quelle portatrici di una mutazione di BRCA (il 47% del totale), nella quale la mediana di PFS è risultata pari a 37,2 mesi nel braccio trattato con olaparib più bevacizumab contro 17,7 mesi nel braccio trattato con il solo anti-angiogenico più il placebo (HR 0,33).

Considerando solamente il sottogruppo di pazienti portatrici di una mutazione di BRCA (circa il 30% del totale), la PFS mediana è risultata rispettivamente di 37,2 mesi contro 21,7 mesi (HR 0,31). Invece, nel sottogruppo di pazienti con HRD, ma senza una mutazione di BRCA, le analisi hanno eviden-

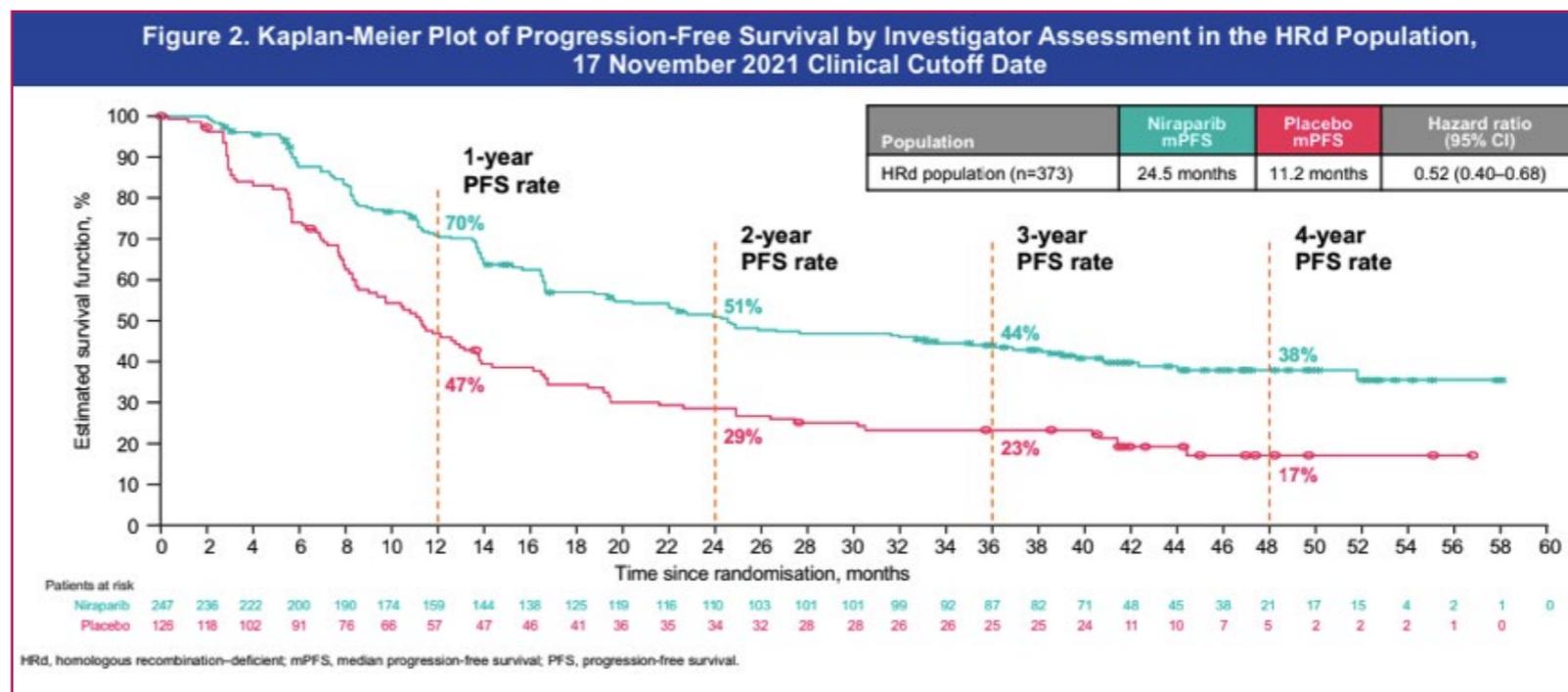


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier di PFS a 3,5 anni nella popolazione con HRD dello studio PRIMA.



ziato una PFS mediana rispettivamente di 28,1 mesi contro 16,6 mesi (HR 0,43) (**figura 4**).

Un elemento importante di questo studio è rappresentato dai risultati di PFS ottenuti nella popolazione di pazienti senza HRD

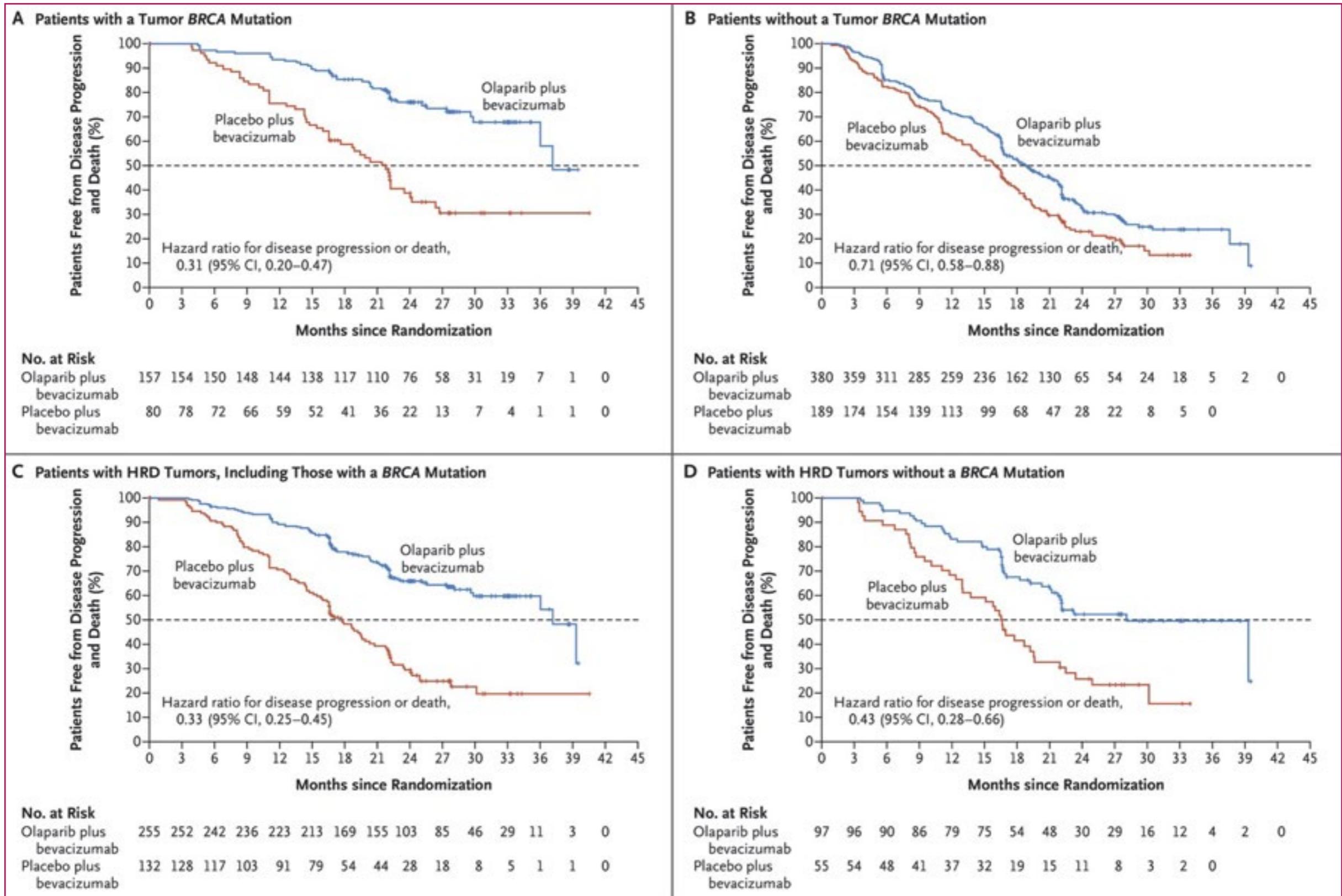


Figura 4. Curve di PFS dello studio PAOLA-1.

[HRD-negative], nella quale l'aggiunta di olaparib a bevacizumab ha dimostrato di non fornire alcun beneficio (HR 1,00); ad oggi, questa analisi è la prima ad aver evidenziato l'assenza di vantaggio nell'aggiunta del PARPi in un sottogruppo di pazienti, dal momento che, seppur in maniera meno netta, tutti i trial precedenti che avevano arruolato una popolazione non selezionata, sia quelli sulla prima linea sia quelli condotti nelle linee successive, avevano mostrato un impatto positivo anche nella popolazione senza HRD, cioè con sistema della ricombinazione omologa 'proficient' (HRP).

Un ulteriore punto di interesse dello studio PAOLA-1 è rappresentato dai risultati di OS, presentati al congresso ESMO 2022: sia nella popolazione completa sia nel sottogruppo con HRP non è stato osservato alcun vantaggio per l'aggiunta di olaparib a bevacizumab, vantaggio che è stato invece riscontrato nel sottogruppo di pazienti con HRD, con o senza mutazione di BRCA, nel quale l'OS mediana è risultata di 75,2 mesi nel braccio trattato con la combinazione contro 57,3 mesi nel braccio di controllo, con un'OS a 5 anni rispettivamente del 65,5% contro 48,4% (HR 0,62) (figura 5).

Analogamente allo studio SOLO1, l'interpretazione delle curve di OS non è semplice, dal momento che l'utilizzo delle terapie nelle linee successive influenza la sopravvivenza: il 50,8% delle pazienti del braccio placebo più bevacizumab, infatti, ha ricevuto in un secondo momento il PARPi, così come il 17,3% delle pazienti del braccio sperimentale.

Pazienti HRD-positive, ma non BRCA-mutate: quale terapia?

Come già menzionato, nell'attuale panorama clinico, per le pazienti con HRD non BRCA mutate è possibile utilizzare niraparib, l'associazione olaparib più bevacizumab oppure bevacizumab in monoterapia.

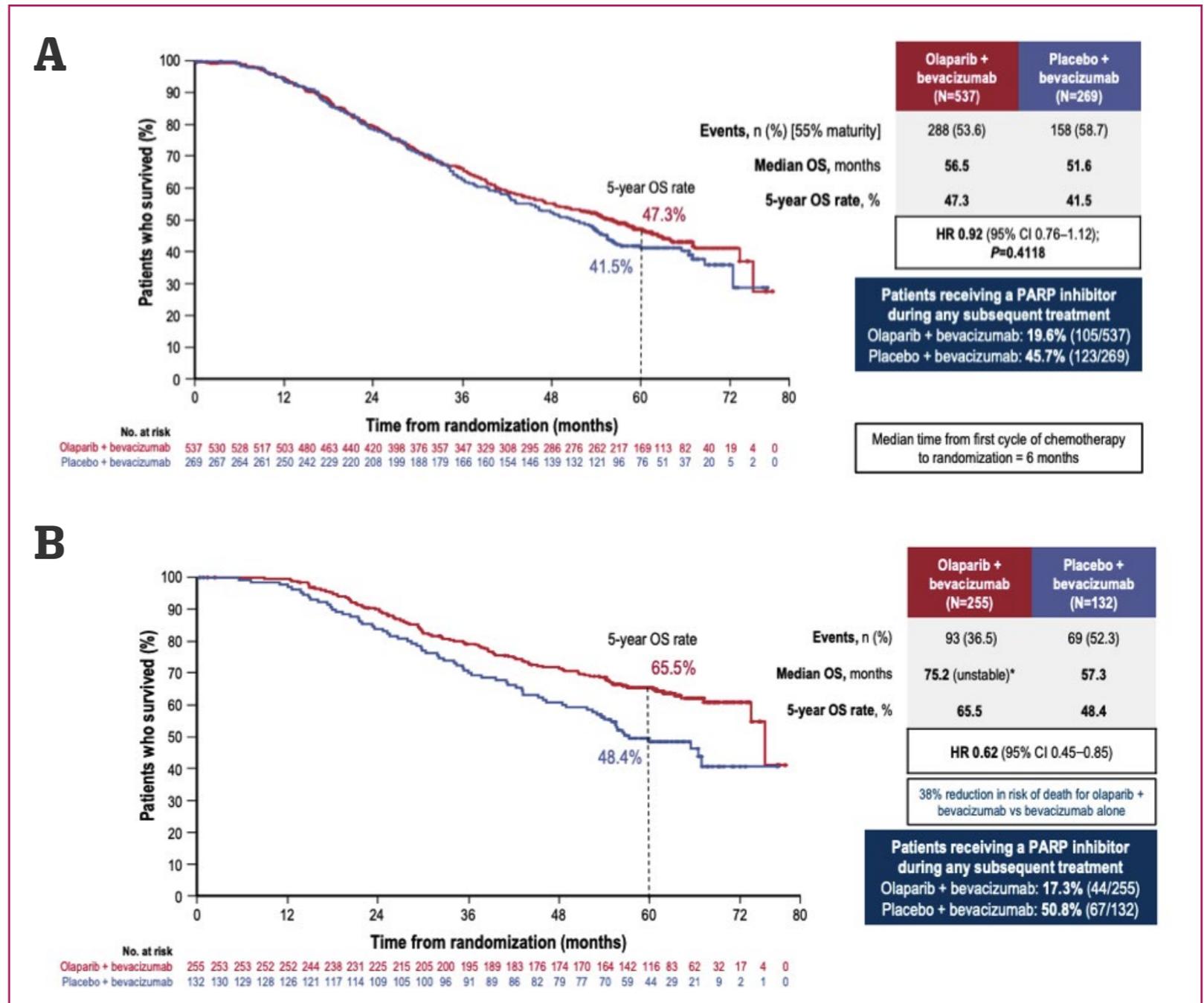


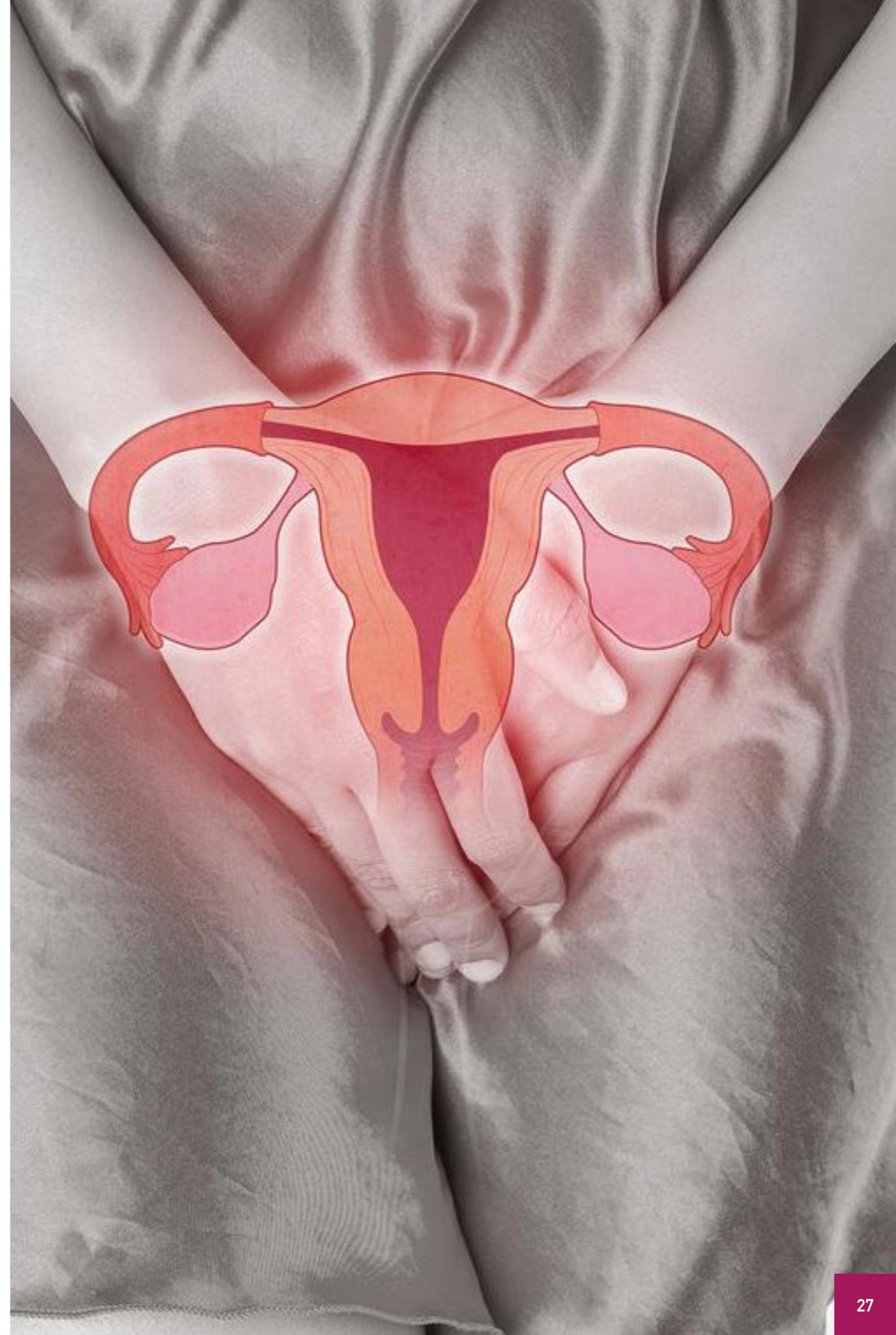
Figura 5. Curve di Kaplan Meier dell'OS dello studio PAOLA-1. A: popolazione *Intention-To-Treat* (ITT); B: pazienti HRD-positive con o senza mutazione di BRCA.

La scelta fra niraparib e la terapia di combinazione in questo sottogruppo è ancora complessa, dato che diverse domande non hanno ancora ricevuto risposta: lo studio PAOLA-1, per esempio, non prevedeva un braccio trattato con il PARPi in monoterapia, per cui, ad oggi, non vi è uno studio di fase 3 nel quale sia stato effettuato un confronto diretto fra la combinazione PARPi più anti-angiogenico e il solo PARPi; sulla base dei risultati di analisi di comparazione indiretta tra gli studi PAOLA-1 e SOLO1, l'aumento del beneficio osservabile con la combinazione rispetto al solo PARPi sembra essere additivo più che sinergico, ma il paragone fra trial differenti ha sempre un valore abbastanza esiguo, data la presenza di un gran numero di potenziali fattori confondenti non controllabili.

Sono stati pubblicati di recente i risultati dello studio di fase 2 OVARIO, un trial a singolo braccio nel quale si è valutata la combinazione niraparib più bevacizumab come terapia di mantenimento dopo la chemioterapia di prima linea a base di platino e almeno tre cicli di bevacizumab in pazienti con tumore ovarico avanzato di nuova diagnosi. I dati hanno confermato la potenziale efficacia di tale combinazione, con una PFS a 18 mesi del 62% nell'intera popolazione analizzata (105 pazienti) e, dopo un follow-up mediano di 28,7 mesi, una mediana di PFS pari a 19,6 mesi (IC al 95% 16,5-25,1) nell'intera popolazione, 28,3 mesi (IC al 95% 19,9-NE) nel sottogruppo con HRD, 14,2 mesi (IC al 95% 8,6-16,8) nel sottogruppo con HRP e 12,1 mesi (IC al 95% 8,0-NE) nel sottogruppo con stato dell'HRD (presente o assente) non determinato.

Interpretando lo studio OVARIO come *proof of concept*, sarà certamente fondamentale l'analisi dei due studi attualmente in corso dell'ENGOT, l'OV63 (fase 2) e l'OV57 (fase 3).

Lo studio OV63/NIRVANA (*NIRaparib with or without beVacizumab in mAintenance after complete cytoreductioN in patients*



with ovarian cancer] sta reclutando pazienti con tumore ovario epiteliale di alto grado in stadio avanzato, senza residuo di malattia dopo la citoreduzione primaria e sottoposte a un primo ciclo di chemioterapia a base di platino. Le partecipanti vengono randomizzate secondo un rapporto 1:1 al trattamento con cinque ulteriori cicli di chemioterapia seguiti dal mantenimento con il solo niraparib oppure cinque cicli di chemioterapia più bevacizumab, seguiti dal mantenimento con niraparib più bevacizumab per un totale di 24 mesi di trattamento con niraparib e 15 mesi con bevacizumab. L'endpoint primario dello studio è la PFS a 24 mesi.

L'OV57/AGO-OVAR28 (modello ENGOT A) ha un disegno analogo al trial precedente, ma permette l'inclusione anche di pazienti ad alto rischio dopo la chemioterapia neoadiuvante e la chirurgia citoreducente di intervallo.

In questo momento, non si può definire una scelta univoca; sia lo studio PRIMA sia lo studio PAOLA-1 sono caratterizzati da valori di HR estremamente incoraggianti, per cui l'approccio più corretto prevede la scelta del trattamento dopo un'attenta valutazione del singolo caso e una personalizzazione della terapia sulla base delle caratteristiche di ogni singola paziente.

Pazienti con HRP: quale terapia?

Nel setting clinico delle pazienti con HRP, che non presentano né mutazioni di BRCA né HRD, le opzioni attualmente proponibili per la terapia di mantenimento sono niraparib, fra i PARP-inibitori, o bevacizumab, oltre all'inserimento della paziente in un trial clinico o, eventualmente, non effettuare alcuna terapia di mantenimento.

Anche in questo caso, la comparazione fra studi è da effettuarsi con cautela, ma se si osservano i risultati di PFS dello studio PRIMA e degli studi registrativi su bevacizumab in prima linea, l'ICON7 e il GOG-218, il beneficio è compreso tra i 2 e i 4 mesi.

Considerando, quindi, un HR simile con l'utilizzo di niraparib rispetto a bevacizumab nella popolazione ad alto rischio, vanno tenuti a mente ulteriori aspetti: bevacizumab è utilizzabile anche in linee successive e nel setting della platino-resistenza, in cui mantiene la capacità di prolungamento della PFS, con un HR pari a 0,5. Inoltre, anche dopo un prolungato periodo libero da platino, un'ulteriore risposta ad esso non è garantita, mentre un'efficace risposta alla chemioterapia può essere considerata come un biomarcatore clinico indicativo di una successiva risposta anche al PARPi. Tali considerazioni sono a favore quindi di un teorico algoritmo terapeutico che favorisce il PARPi come prima terapia di mantenimento e il bevacizumab come seconda, sia in caso di recidiva platino-resistente sia platino-sensibile.

In conclusione

Negli ultimi anni, il panorama delle terapie di mantenimento per il tumore dell'ovaio in prima linea si è arricchito notevolmente, e sono disponibili varie opzioni tra le quali occorre scegliere in maniera corretta, per garantire alla paziente la migliore cura possibile nel suo caso specifico.

Il processo di *decision-making* clinico deve tenere conto di molteplici fattori:

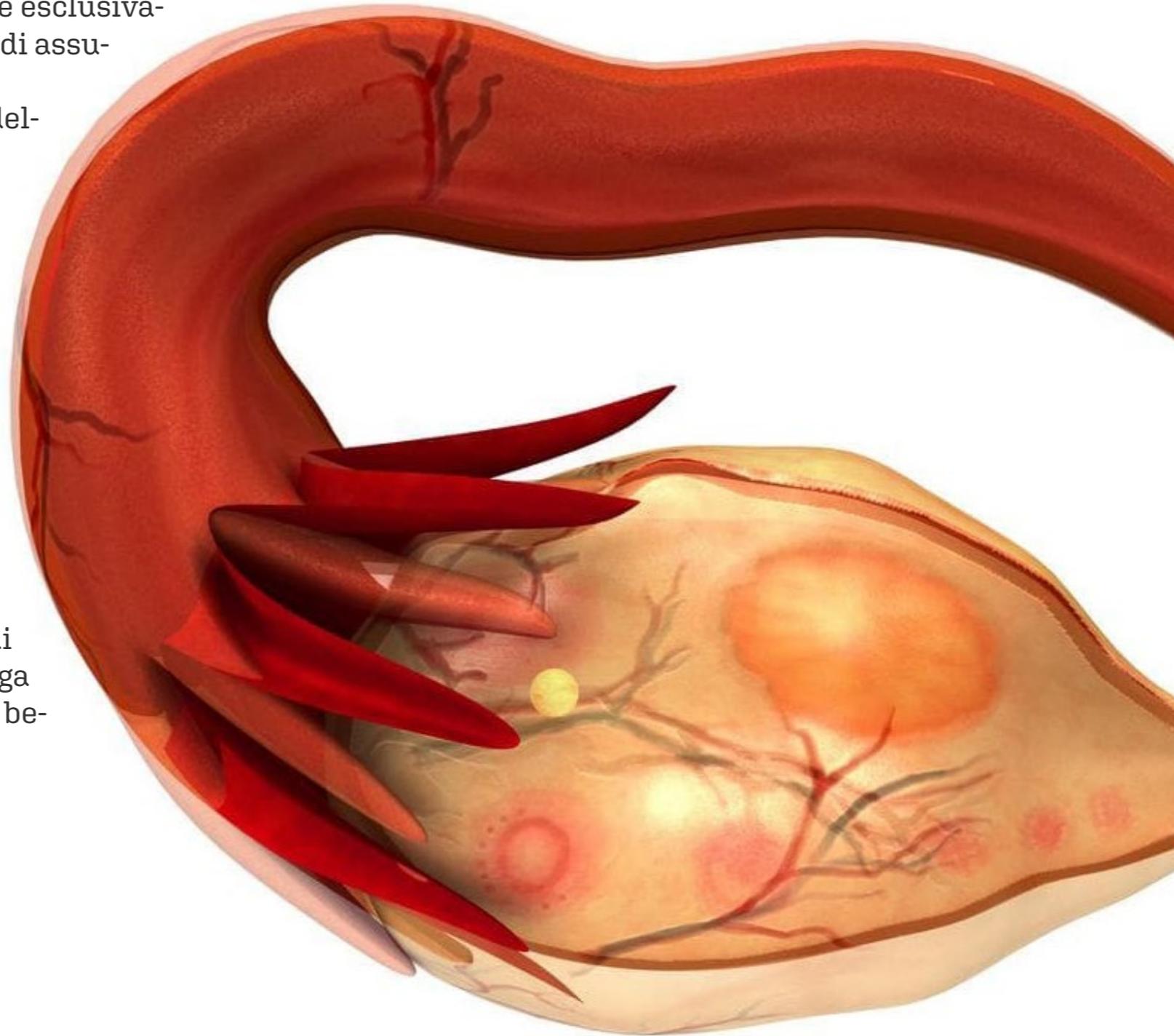
- accessibilità: è fondamentale poter effettuare sia il test BRCA sia il test HRD il prima possibile, perché vi è una correlazione fra i risultati di questi test e le diverse indicazioni e approvazioni, che variano a seconda degli Stati;
- caratteristiche della paziente in termini di comorbidità, esigenze personali, trattamenti precedenti effettuati ed effetti collaterali;
- caratteristiche del trattamento, non solo riguardo alla tossicità (nello studio PAOLA-1 la percentuale di interruzione della combinazione è risultata circa il 20%, quasi il doppio rispetto al 12% osservato nel PRIMA e l'11,5% nel SOLO1), ma

anche alla posologia (per esempio, formulazione esclusivamente intravenosa di bevacizumab, o necessità di assumere olaparib sia mattino sia alla sera);

- caratteristiche cliniche e genetico-molecolari della patologia.

Ad oggi, non è ancora chiaro se la combinazione PARPi più anti-angiogenico aumenti i tassi di cura rispetto all'utilizzo del PARPi in monoterapia, ed è peraltro ancora in discussione anche la definizione stessa di cura della paziente in remissione in prima linea, cioè quando tale caso si possa effettivamente considerare guarito dalla patologia rispetto a meramente libero da malattia macroscopica.

Inoltre, in caso di recidiva non è ancora possibile affermare se la paziente trattata con la terapia di combinazione abbia una sopravvivenza più lunga rispetto a una che riceve il PARPi in prima linea e bevacizumab nella linea successiva.



Interviste



Prof. Giorgio Valabrega

Tumore dell'ovaio, come vanno utilizzati i PARP inibitori?

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Ettore Capoluongo

Tumore dell'ovaio, cosa sono i test accademici per valutare il deficit di ricombinazione omologa

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Antonella Savarese

Quali trattamenti per la recidiva di carcinoma ovarico: tra 'vecchi' e nuovi farmaci?

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Benedetta Pellegrino

Tumore dell'ovaio: che cos'è il test HRD e significato del test RAD 51

 **GUARDA IL VIDEO**

I benefici a lungo termine dell'immunoncologia nel tumore dell'endometrio

Tratto dalla relazione di **Domenica Lorusso**

Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia, Università Cattolica del Sacro Cuore; Responsabile Programmazione Ricerca Clinica, Fondazione Policlinico Universitario 'A. Gemelli' IRCCS, Roma

Il tumore dell'endometrio è, fra i tumori ginecologici, quello con la prognosi migliore. Questo, paradossalmente, ha determinato negli anni un doppio danno: da un lato, un decentramento, a causa del quale la patologia viene trattata anche in centri non a elevata *expertise* e non secondo le linee guida; dall'altro, una diminuzione degli investimenti nella ricerca su questa patologia. Questi due fattori hanno portato a un aumento negli ultimi anni della mortalità per tumore dell'endometrio, ad oggi l'unica neoplasia ginecologica per la quale si registra una crescita dei decessi.

La nuova classificazione molecolare del tumore dell'endometrio e il razionale dell'immunoterapia

La pubblicazione del *The Cancer Genome Atlas Program* (TCGA) ha dimostrato come il tumore dell'endometrio non sia un'unica entità, ma si possa suddividere, in realtà, in quattro tumori diversi, ognuno con prognosi, biologia molecolare e strategie terapeutiche completamente diverse rispetto agli altri.

Secondo la classificazione molecolare proposta dal TCGA, i tumori dell'endometrio possono essere suddivisi in (**figura 1**):

- tumori POLE-mutati;
- tumori con p53 mutata;
- tumori con alterazioni molecolari non specificate (NSMP);
- tumori con deficit del meccanismo di riparazione dei mismatch del DNA (dMMR), o con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H).

I tumori POLE-mutati rappresentano l'8% dei tumori dell'endometrio e sembrano avere una prognosi decisamente buona, tanto che l'orientamento terapeutico attuale è quello di andare verso un 'descalaggio' della terapia in questo tipo di tumori dell'endometrio, che in futuro, quindi, potrebbero essere candidati a non ricevere nessuna terapia adiuvante dopo la chirurgia.

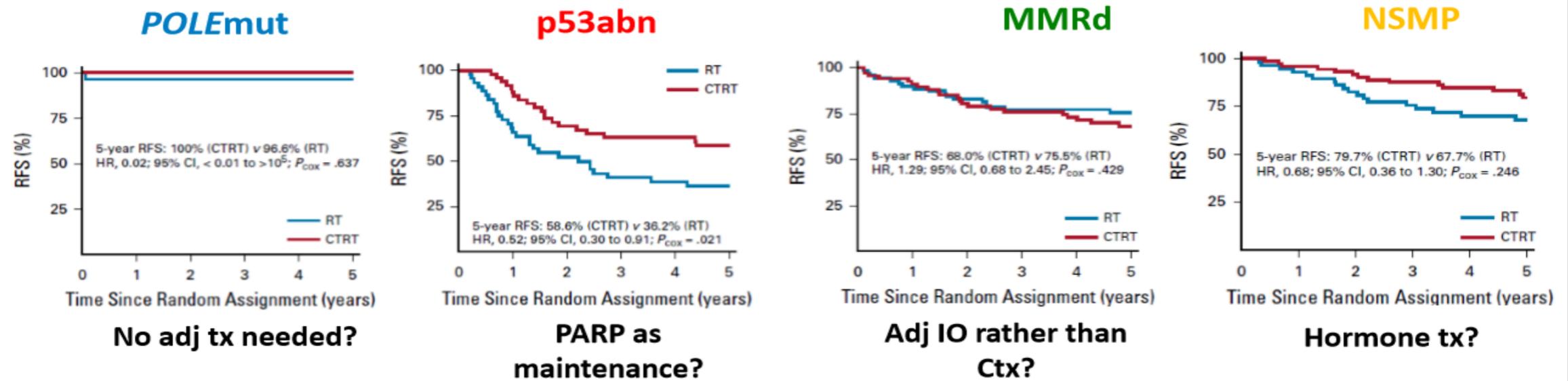


Prof.ssa Domenica Lorusso

Tumore dell'endometrio e immunoterapia, a che punto siamo?

 **GUARDA IL VIDEO**

Molecular classification is prognostic and predictive of benefit from adj platinum



- **POLEmut:** does not relapse regardless of tx
- **P53abn:** worst prognosis but greatest benefit from adj Ctx
- **MSI** and **NSMP:** intermediate prognosis , but little benefit from Adj Ctx

Alicia León-Castillo et al *Journal of Clinical Oncology* 2020 383388-3397

Figura 1. Classificazione molecolare del tumore dell'endometrio.

I tumori p53-mutati rappresentano una quota che va dal 15% al 25% di tutti i casi di carcinomi dell'endometrio e sono i tumori più aggressivi, ma anche quelli che rispondono meglio alla chemioterapia. Una piccola quota di tumori p53-mutati presenta anche un deficit del sistema di riparazione dei danni del DNA mediante ricombinazione omologa (*Homologous Recombination Deficiency*, HRD) per cui, in futuro, una possibile strategia terapeutica per questo piccolo sottogruppo potrebbero essere rappresentata dai PARP-inibitori, ampiamente in uso nel trattamento del tumore dell'ovaio.

Circa un 40% dei tumori dell'endometrio presenta mutazioni non specifiche e appartiene dunque alla categoria dei tumori con NSMP, che saranno particolarmente oggetto di studio nel prossimo futuro. Questi tumori hanno una prognosi intermedia, ma beneficiano poco della chemioterapia adiuvante. Ad oggi sappiamo che i tumori dell'endometrio appartenenti a questa classe esprimono i recettori per gli estrogeni e per il progesterone; pertanto, l'ormonoterapia e farmaci della classe degli inibitori di CDK4/6 (o inibitori delle cicline) potrebbero rappresentare il futuro terapeutico per queste neoplasie.

I tumori dell'endometrio che presentano dMMR o MSI-H costituiscono circa il 30% dei casi, e il tumore dell'endometrio, tra tutti i tumori solidi, è quello che presenta la più alta percentuale di pazienti con questa alterazione genetica (**figura 2**).

La presenza di dMMR comporta la presenza di instabilità genomica, che a sua volta è correlata alla presenza di un infiltrato linfocitario nel tumore, caratteristiche che nel loro insieme costituiscono il razionale per l'utilizzo dell'immunoterapia in questo sottogruppo di tumori dell'endometrio. Tutti gli studi in cui si è valutato un farmaco immunoterapico in monoterapia (**figura 3**) hanno arruolato pazienti selezionate per questo biomarcatore, cioè pazienti con dMMR, evidenziando in questa popolazione tassi di risposta molto alti e ben superiori rispetto a quelli osservati con la chemioterapia.

Le attuali possibilità di impiego dell'immunoterapia nel tumore dell'endometrio

Uno degli studi più interessanti sull'immunoterapia nel tumore dell'endometrio è il KEYNOTE-158, uno studio di fase 2, multi-coorte, in cui si è valutato l'utilizzo dell'anti-PD-1 pembrolizumab come agente singolo; nella coorte D, in particolare, pembrolizumab è stato testato in pazienti con tumori dell'endometrio avanzati/metastatici che presentavano

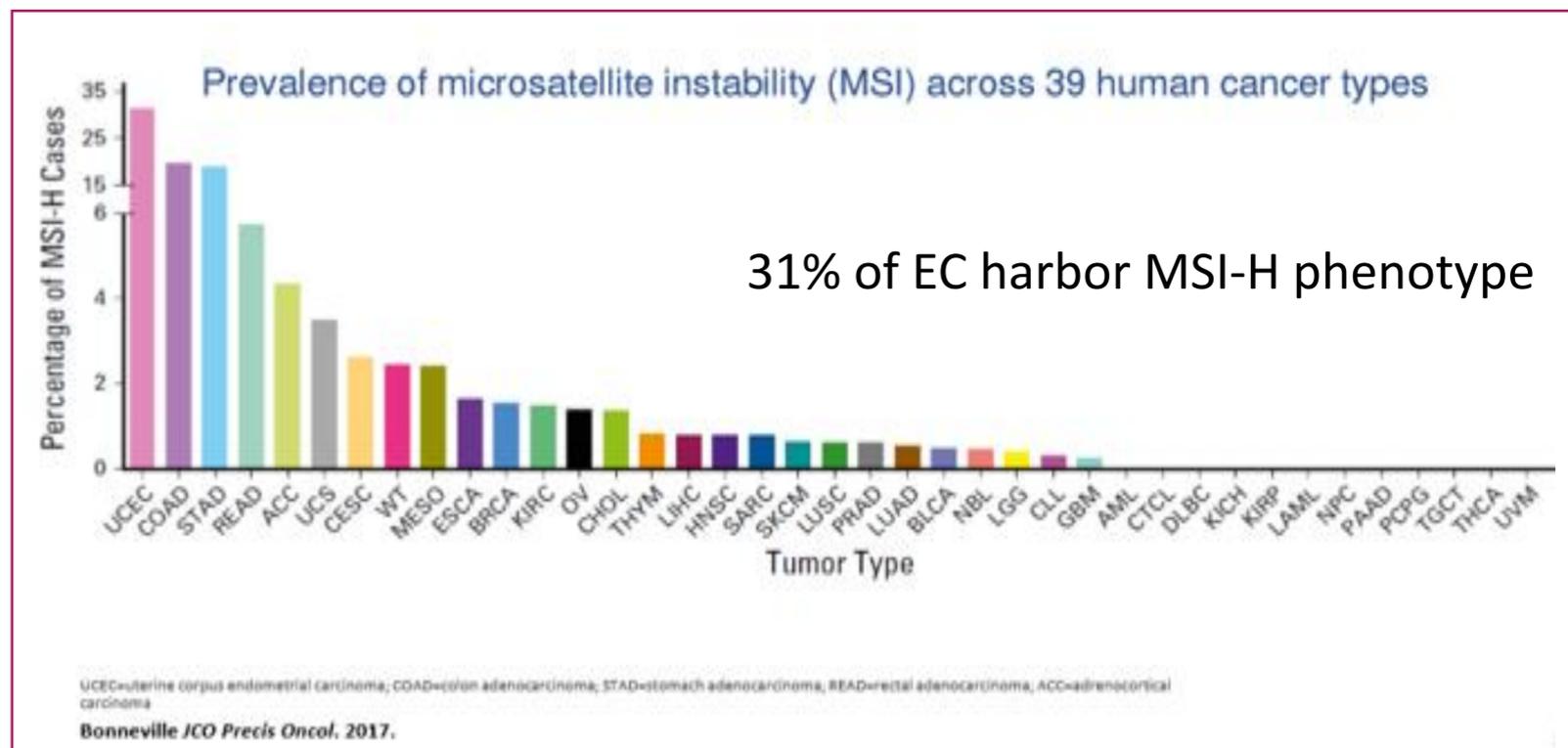


Figura 2. Prevalenza dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) in 39 tipi di tumori solidi.

Study	Drug	N	Patient Selection	ORR(%)
Keynote 158:	Pembrolizumab	49	Advanced/metastatic dMMR	57%
Garnet: Oaknin (2020)	Dostarlimab	71	Previously treated Recurrent/advanced d-MMR	45%
PHAEDRA: Antill (2019)	Durvalumab	35	Advanced /metastatic p-MMR	43%
Konstantinopoulos (2019)	Avelumab	15	Advanced /metastatic d-MMR	27%

Marabelle et al. JCO2019; Oaknin, SGO 2020; Antill ASCO 2019 ; Konstantinopoulos ASCO 2019

Figura 3. Principali studi sull'immunoterapia come agente singolo nel tumori dell'endometrio avanzato/metastatico.

dMMR, ottenendo un tasso di risposta del 48%. Nella **figura 4** sono riportate le curve della durata della risposta (DOR) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) ottenute nella coorte di pazienti con tumore dell'endometrio avanzato metastatico con dMMR/MSI-H.

Sulla base dei risultati di questo studio, pembrolizumab è stato approvato nell'Unione europea nel mese di aprile 2022 come trattamento per pazienti con tumori con dMMR o MSI-H, fra cui anche il tumore endometriale, progredito durante o dopo un precedente trattamento con una chemioterapia contenente platino in qualsiasi setting e non candidato a chirurgia curativa o alla radioterapia.

Un altro studio importante nell'ambito dell'immunoterapia per il tumore dell'endometrio è lo studio GARNET, un trial di fase 2 in cui si è valutato l'utilizzo dell'anti-PD-L1 dostarlimab in diversi tumori solidi, tra cui anche quello dell'endometrio. In particolare, nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio con dMMR già sottoposte ad almeno una linea a base di platino, il trattamento con dostarlimab ha prodotto un tasso di risposta del 47%. Grazie a questo risultato, dostarlimab ha ottenuto dall'EMA l'indicazione per il trattamento delle pazienti adulte affette da cancro endometriale avanzato o ricorrente, con dMMR/MSI-H, progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino.

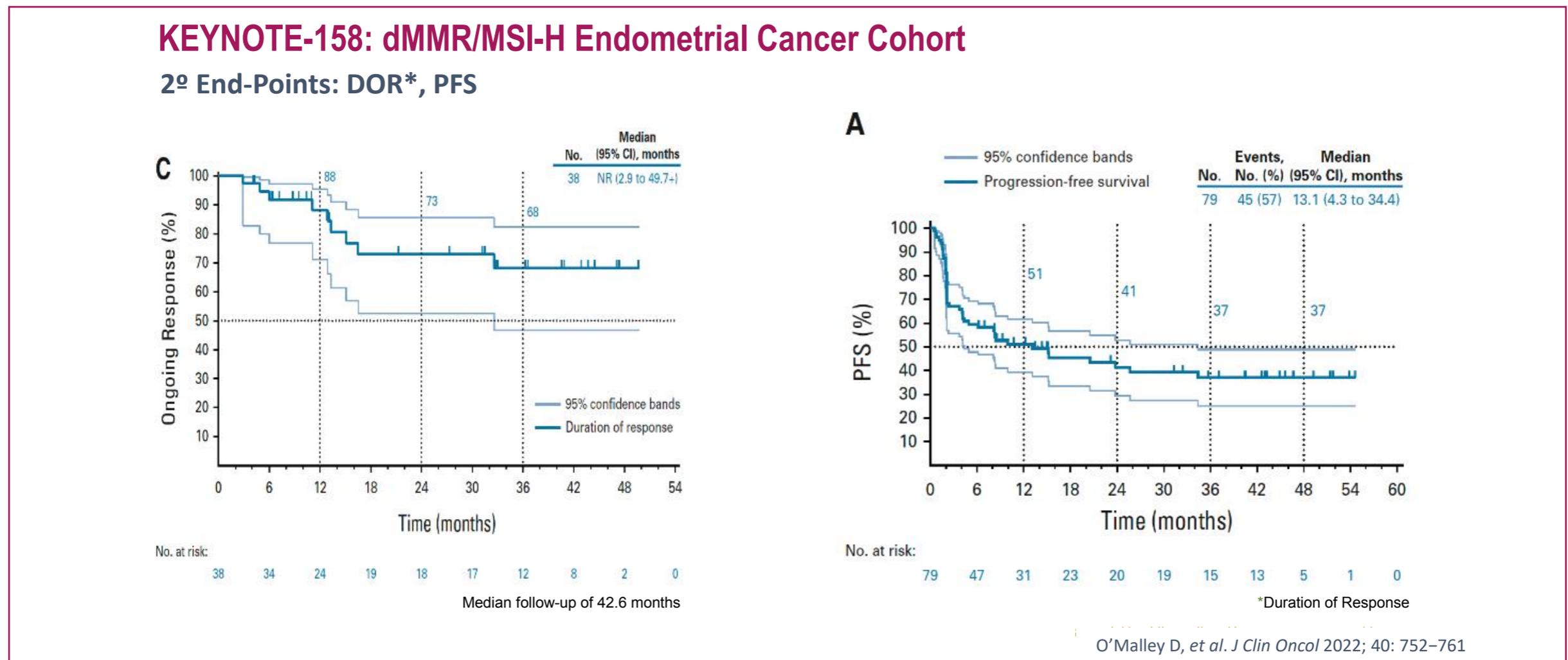


Figura 4. Studio KEYNOTE-158: curve di DOR e PFS della coorte di pazienti con tumori dell'endometrio con dMMR/MSI-H.



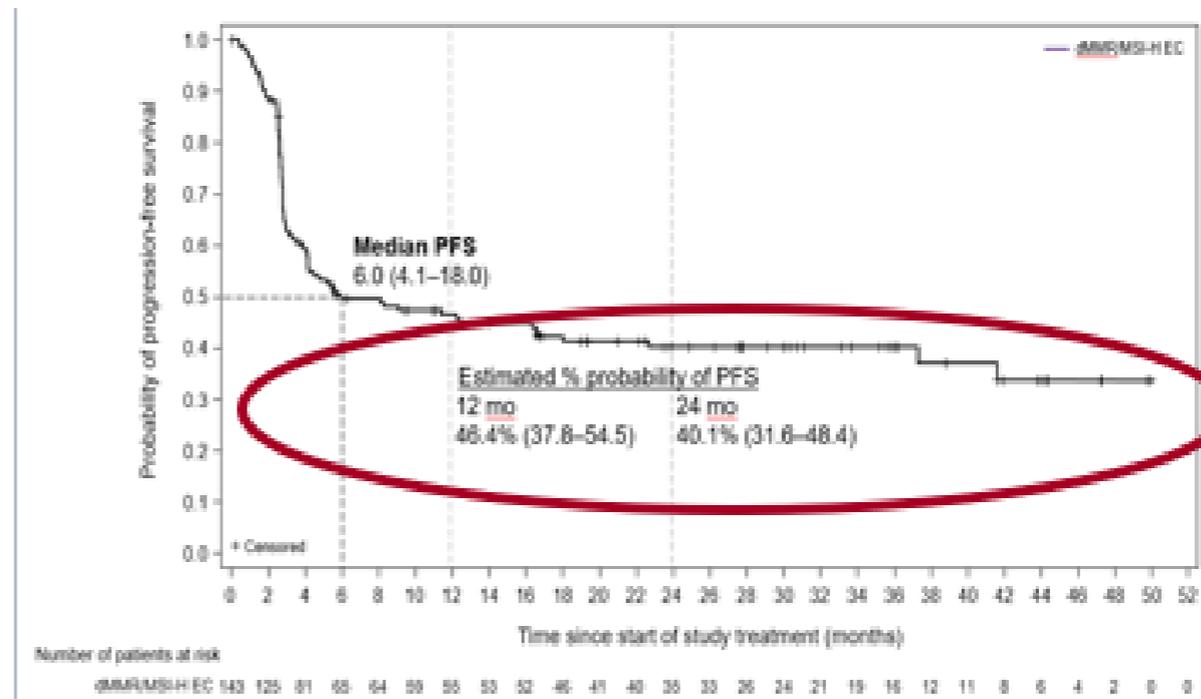
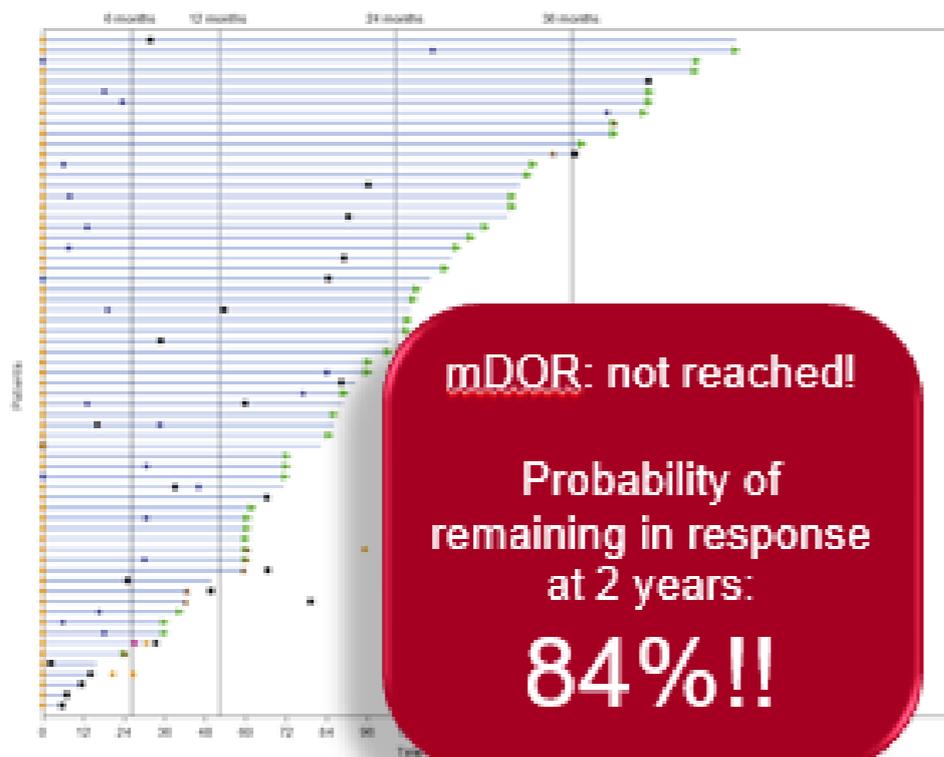
Sia lo studio su pembrolizumab (KEYNOTE-158) sia quello su dostarlimab (GARNET) dimostrano che quando si analizza l'efficacia rispetto al numero delle precedenti linee di trattamento vale il principio *'the earlier, the better'*, per cui nelle pazienti meno pretrattate il tasso di risposta è più alto.

Il dato sorprendente dell'immunoterapia (e nel caso del tumore dell'endometrio questo vale sia per il pembrolizumab sia per il dostarlimab) è che quando si ottiene una risposta alla terapia, la sua durata è impressionante. Per esempio, nell'ultima analisi dello studio GARNET, presentata al congresso ASCO dello scorso anno, la mediana della DOR risultava ancora non raggiunta e, per le pazienti responder, gli autori hanno calcola-

to una probabilità di essere ancora in risposta dopo 2 anni di trattamento pari all'84% (**figura 5**).

Sono attualmente in corso due studi randomizzati di fase 3 nei quali si sta valutando se l'immunoterapia possa sostituire la chemioterapia nella prima linea di trattamento del carcinoma dell'endometrio con dMMR. Il primo è lo studio KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15, nel quale si sta confrontando pembrolizumab in monoterapia con la chemioterapia con carboplatino-paclitaxel in pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, con dMMR, non sottoposte a una precedente chemioterapia. Il secondo è lo studio ENGOT-en13/GINECO/DOMENICA, nel quale si sta valutando dostarlimab in

GARNET: dMMR/MSI-H Endometrial Cancer Cohort Updated Analyses & Long-Term Follow-up



Oaknin et al., ASCO 2022; Courtesy Stephanie Gaillard

Figura 5. Risultati di follow-up a 2 anni dello studio GARNET.

monoterapia rispetto alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel in una popolazione di pazienti analoga a quella dello studio KEYNOTE-C93 (**figura 6**).

Combinazione dell'immunoterapia con farmaci anti-angiogenici

L'utilizzo dell'immunoterapia nei tumori dell'endometrio sen-

za dMMR, cioè tumori nei quali il sistema di riparazione dei mismatch è pienamente funzionante (con *proficient mismatch repair*, pMMR) ha mostrato tassi di risposta molto più bassi, compresi fra il 10-13%. In vari studi, pertanto, si sta cercando di combinare l'immunoterapia con altre strategie terapeutiche per poter estenderne le indicazioni e migliorare gli outcome. Una strategia estremamente interessante è rappresentata dalla combinazione dell'immunoterapia con gli inibitori ti-

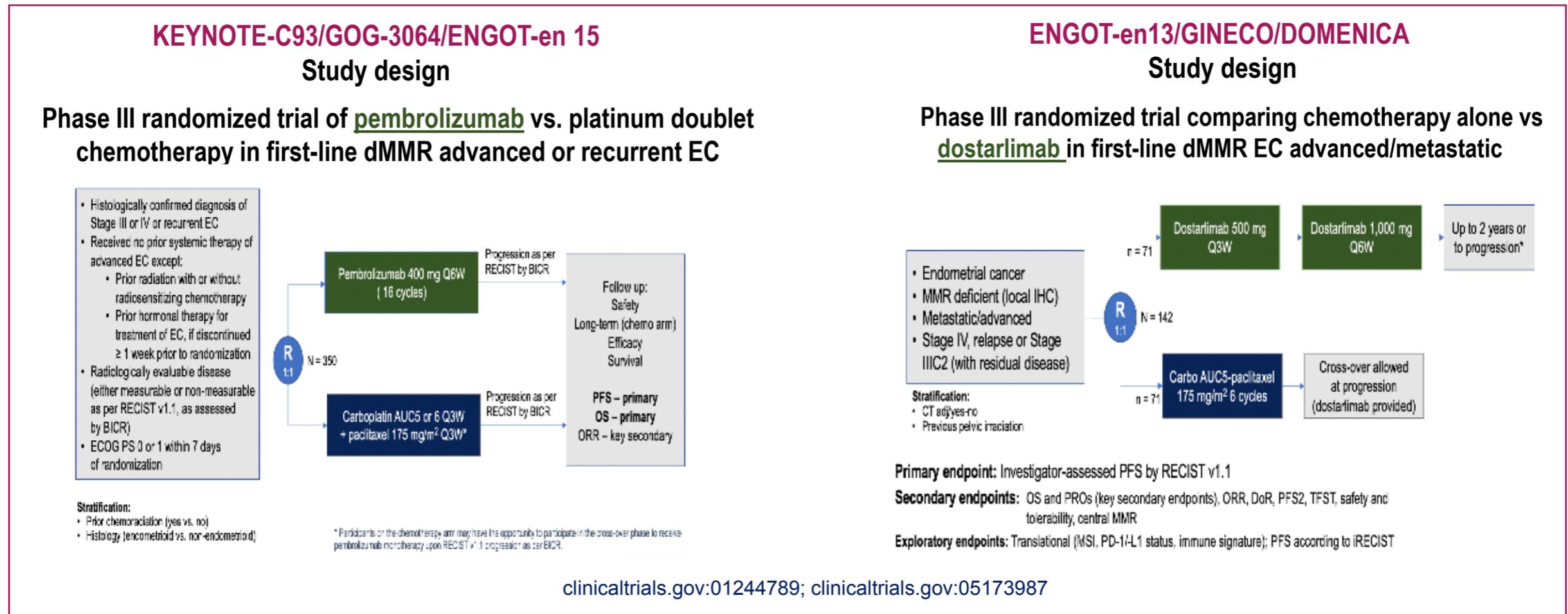
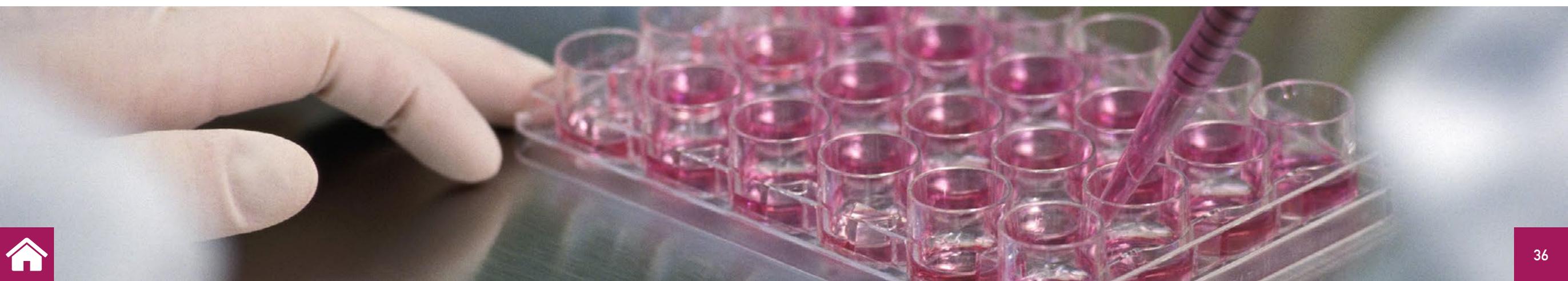


Figura 6. Disegni degli studi KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15 e ENGOT-en13/GINECO/DOMENICA.



rosin-chinasici (TKI) ad azione anti-angiogenica. Bloccare l'angiogenesi, infatti, significa favorire l'infiltrazione dei linfociti nel tumore, stimolare la maturazione delle cellule dendritiche e aumentare, quindi, la presentazione dell'antigene, creando condizioni favorevoli per l'attività dell'immunoterapia (**figura 7**).

Uno studio in cui si è valutata la combinazione dell'immunoterapia con un TKI è il KEYNOTE-775, un trial randomizzato di fase 3 in cui si è confrontata la combinazione di pembrolizumab più lenvatinib rispetto a una chemioterapia a scelta dello sperimentatore nel setting del carcinoma dell'endometrio avanzato/metastatico già sottoposto a una linea di chemioterapia a base di platino. Lo studio aveva un doppio endpoint primario (PFS e OS) e un disegno gerarchico: prima si è analizzato il risultato nella popolazione senza instabilità dei microsatelliti (con pMMR) e poi nell'intera popolazione arruolata (*all comers*). Lo studio ha mostrato un guadagno di PFS di 2,8 mesi per le pazienti con pMMR e 3,4 mesi per le pazienti *all comers* nel braccio trattato con la combinazione rispetto al braccio assegnato alla chemioterapia (**figura 8**) e un guadagno di OS rispettivamente di 5,4 mesi e 14,6 mesi (follow-up mediano: 11,4 mesi). Da sottolineare il fatto che lo studio KEYNOTE-775 è stato l'unico studio condotto nel setting del carcinoma dell'endometrio

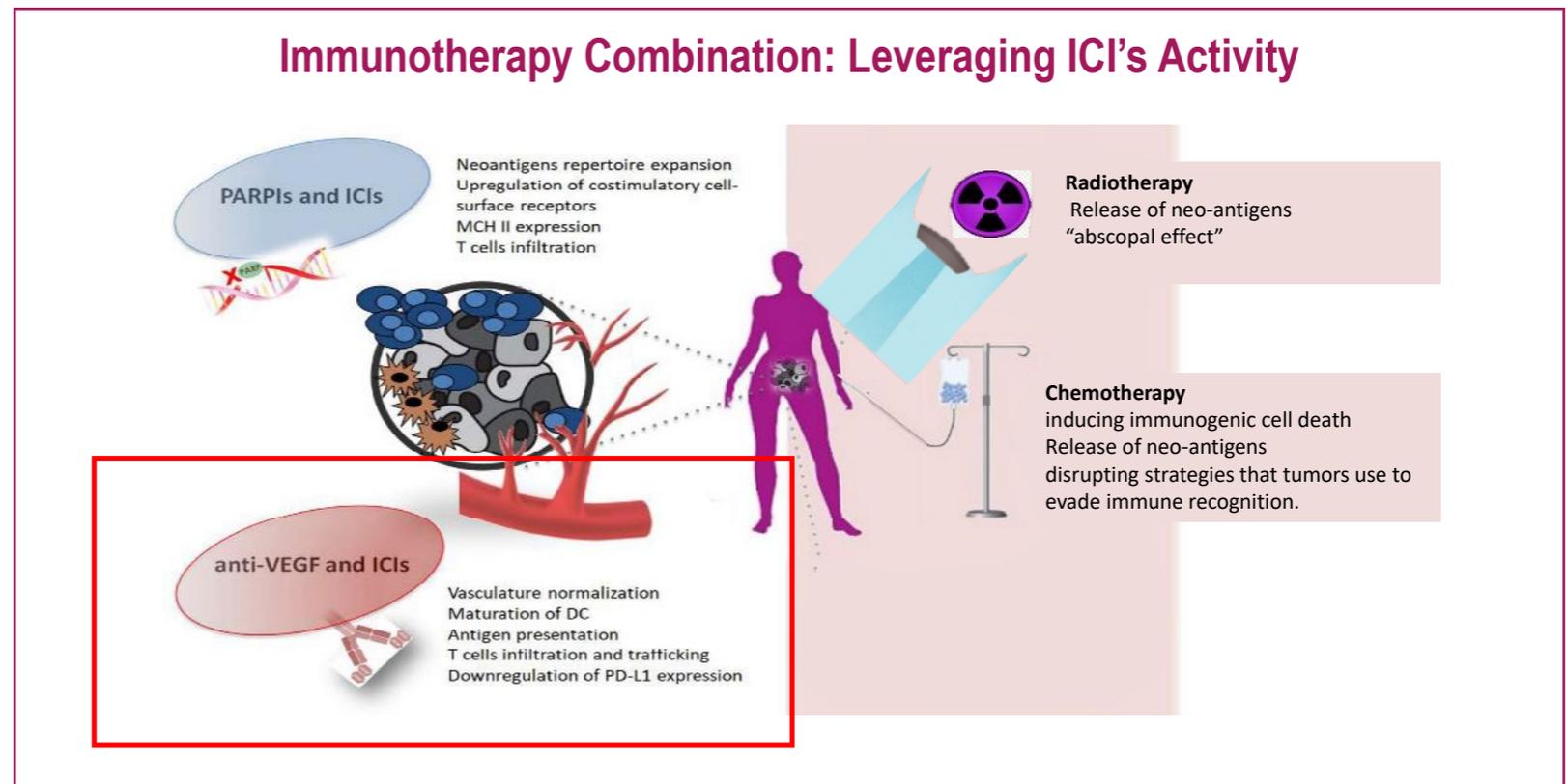


Figura 7. Strategie di combinazione dell'immunoterapia con altri trattamenti.

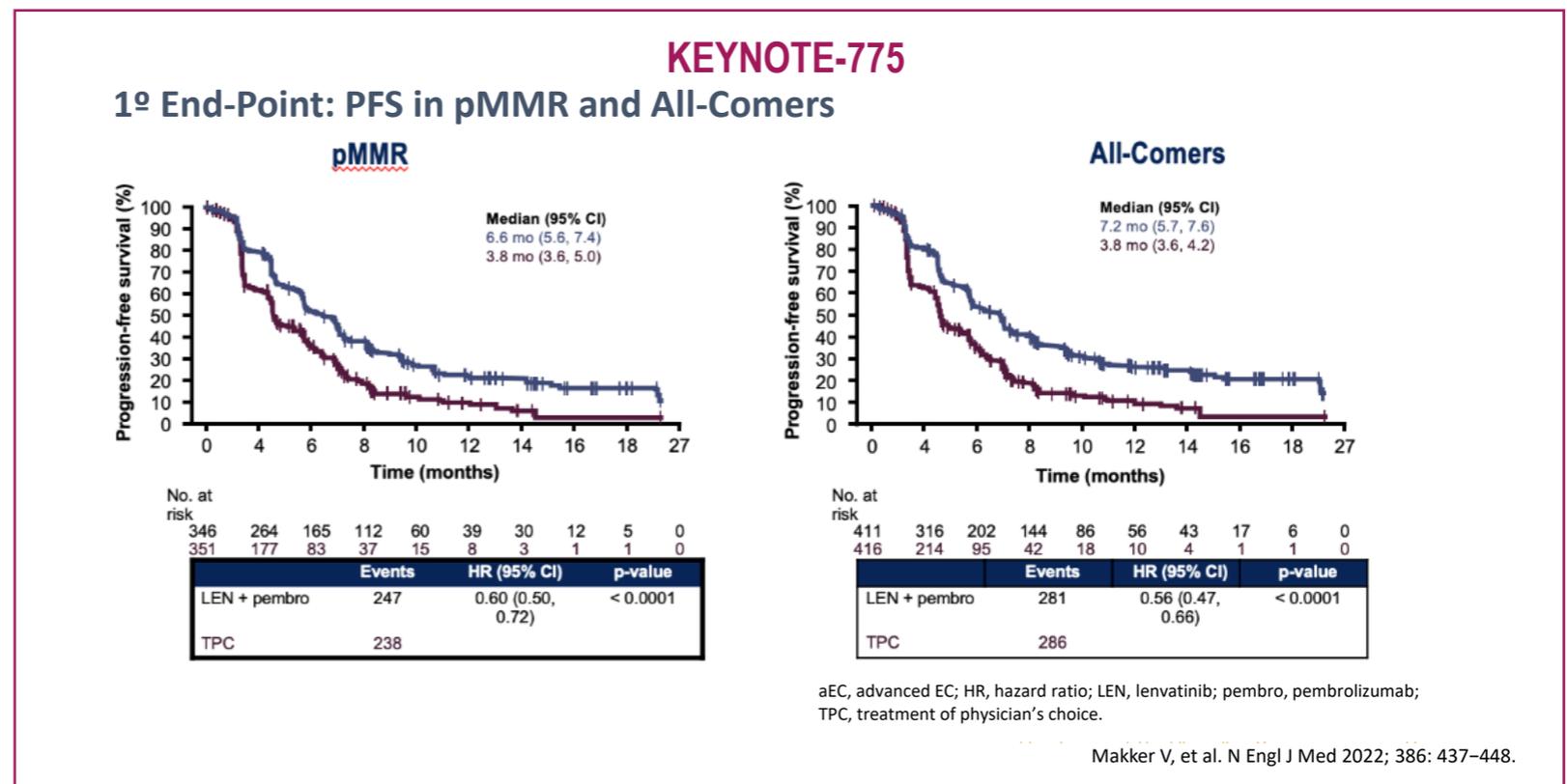


Figura 8. Studio KEYNOTE-775: curve di PFS nelle pazienti con pMMR e nella popolazione *all comers*.

negli ultimi anni a dimostrare un vantaggio anche di OS, oltre che di PFS, per il trattamento immunoterapico.

All'analisi di sottogruppo dello studio KEYNOTE-775 (analisi pre-pianificata ma non 'powered') si dà un valore di 'generazione di ipotesi': l'obiettivo dell'analisi era valutare l'effetto della combinazione (immunoterapia più anti-angiogenico) anche nelle pazienti con dMMR, nelle quali già si sa che l'immunoterapia da sola funziona molto bene. Tale analisi ha evidenziato che in questo sottogruppo di pazienti anche la combinazione pembrolizumab-lenvatinib ha una buona efficacia, in quanto il tasso di risposta è risultato del 40%, con un aumento sia della PFS (mediana 10,7 mesi) sia dell'OS (mediana non ancora raggiunta) rispetto alla chemioterapia (**figura 9**).

Il tasso di risposta ottenuto con la combinazione (pembrolizumab più lenvatinib) è simile a quello osservato con l'immunoterapia da sola; pertanto, come scegliere quale strategia utilizzare? I dati attualmente disponibili non permettono di rispondere a questa domanda, ma la risposta va forse cercata nel performance status delle pazienti. La combinazione pembrolizumab più lenvatinib, infatti, presenta un effetto somma delle tossicità. Nello studio KEYNOTE-775, che ha portato alla registrazione della combinazione, sono state randomizzate pazienti con un buon performance status (ECOG 0 o 1); ciononostante, nel 66% dei casi è stata comunque necessaria una riduzione del dosaggio e nel 33% si è dovuto interrompere il trattamento per tossicità. Tali tossicità, però, devono essere gestite dal clinico e sono principalmente rappresentate da ipertensione, diarrea, nausea, vomito, perdita di massa grassa/magra e, di

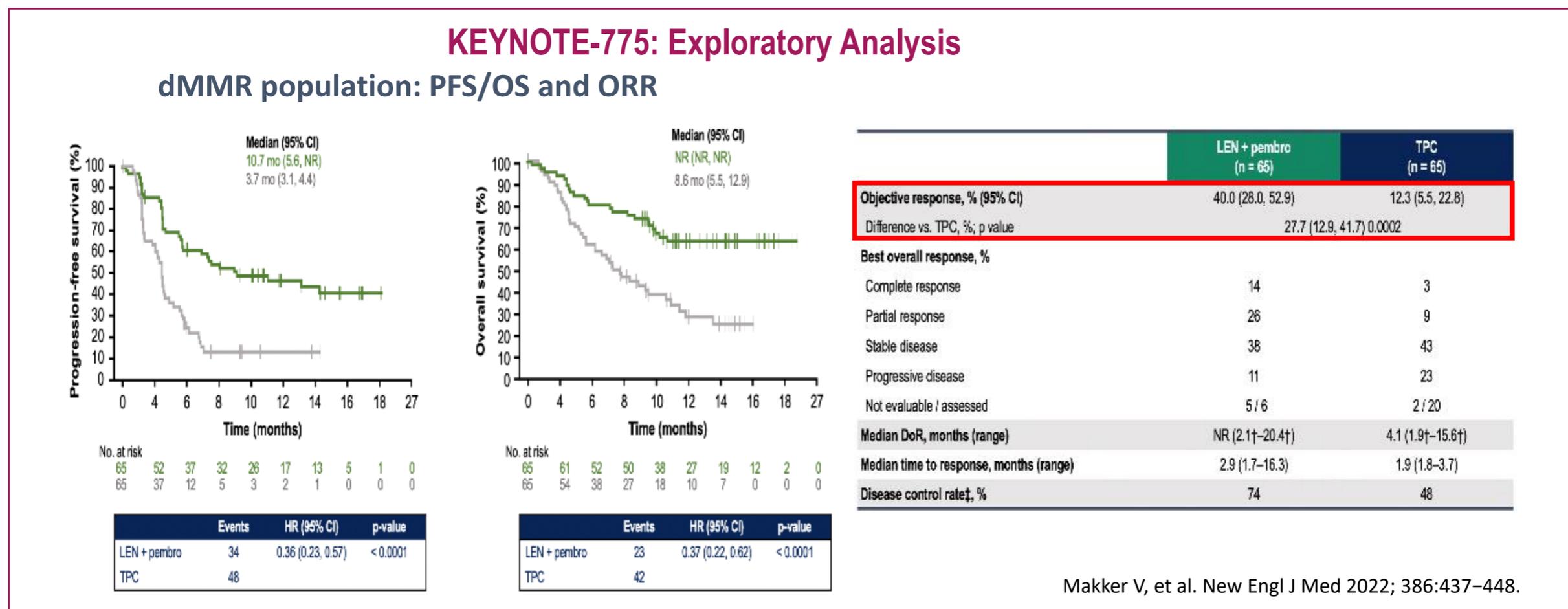


Figura 9. Studio KEYNOTE-775: analisi esplorativa nel sottogruppo di pazienti con dMMR.

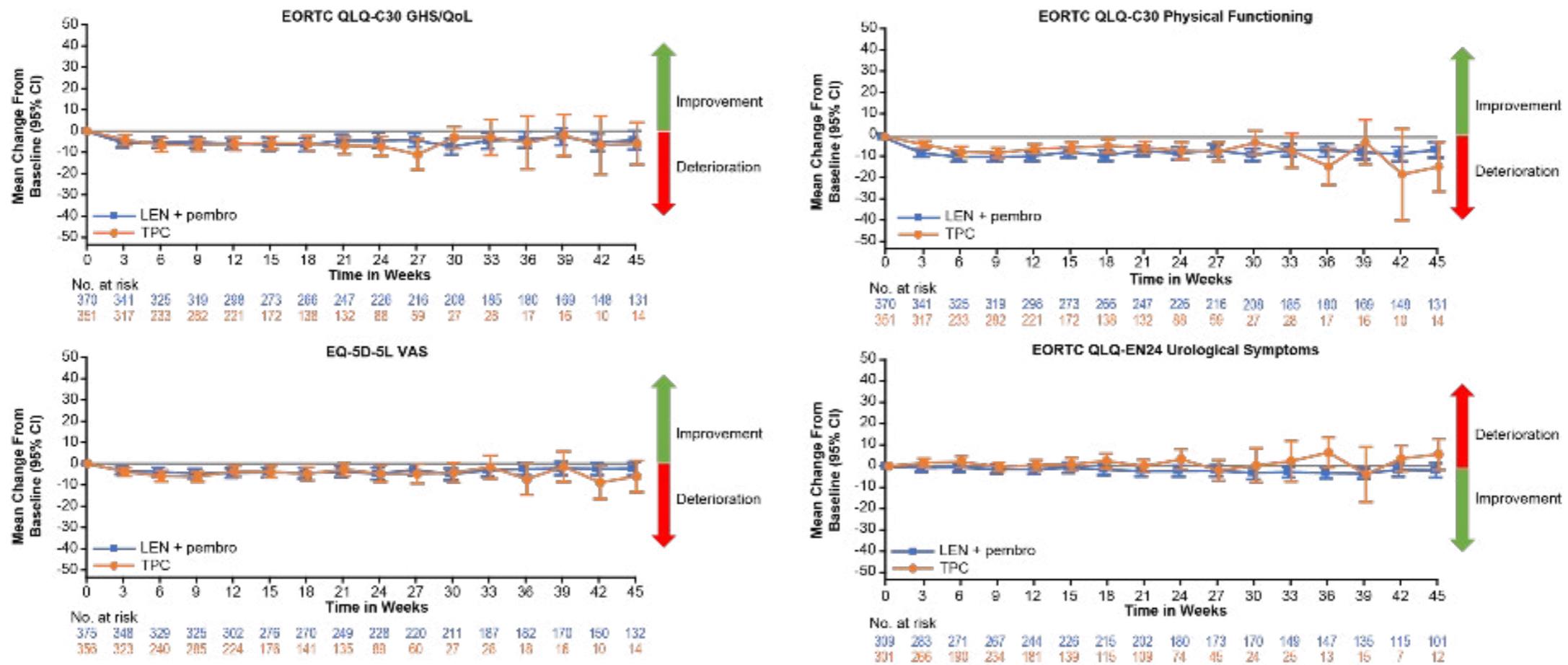
conseguenza, perdita di peso. C'è una curva di apprendimento, i clinici, cioè, devono imparare a sapere quando aspettarsi le tossicità ed educare le pazienti a non spaventarsi di fronte alle tossicità e a gestirle. Nello studio registrativo, per esempio, si è visto che il primo picco ipertensivo si manifesta dopo circa 2 settimane dall'avvio del trattamento, per cui bisogna monitorare le pazienti ogni settimana nei primi mesi e impostare, se

necessario, una terapia antipertensiva. Intercettare e trattare precocemente le tossicità, modulando precocemente la dose del farmaco, quando necessario, fa sì che il trattamento non impatti sulla qualità di vita delle pazienti (**fig, 10**).

La combinazione pembrolizumab-lenvatinib è stata approvata nelle pazienti già pretrattate con terapia a base di platino

KEYNOTE-775: Empirical mean changes from baseline in HRQoL scores by treatment group

All-comers population*



CI, confidence interval; EORTC, european organisation for research and treatment of cancer; GHS/QoL, global health status/quality of life; HRQoL, health-related quality of life; len + pembro, lenvatinib plus pembrolizumab; QLQ-C30, quality-of-life questionnaire core 30; TPC, treatment of physician's choice; vas, visual analog scale.

Lorusso D et al. ASCO. 2021. abstract no. 5570.

Figura 10. Qualità di vita nelle pazienti dello studio KEYNOTE-775.



[approvazione in 648 del 30 marzo 2022], ma al prossimo congresso dell'ASCO o a quello dell'ESMO probabilmente saranno presentati i dati dello studio di fase 3 ENGOT-en9/MK-7902-001/LEAP-001, in cui si è confrontata la combinazione pembrolizumab più lenvatinib con la chemioterapia con carboplatino-paclitaxel nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato/metastatico di nuova diagnosi (trattamento di prima linea) (**figura 11**). Se i risultati di questo studio saranno positivi, probabilmente cambieranno lo standard di cura.

Nuovi biomarcatori emergenti

Oggi i farmaci immunoterapici sono la nuova realtà di cura dei tumori dell'endometrio, e sono già prescrivibili. In futuro,

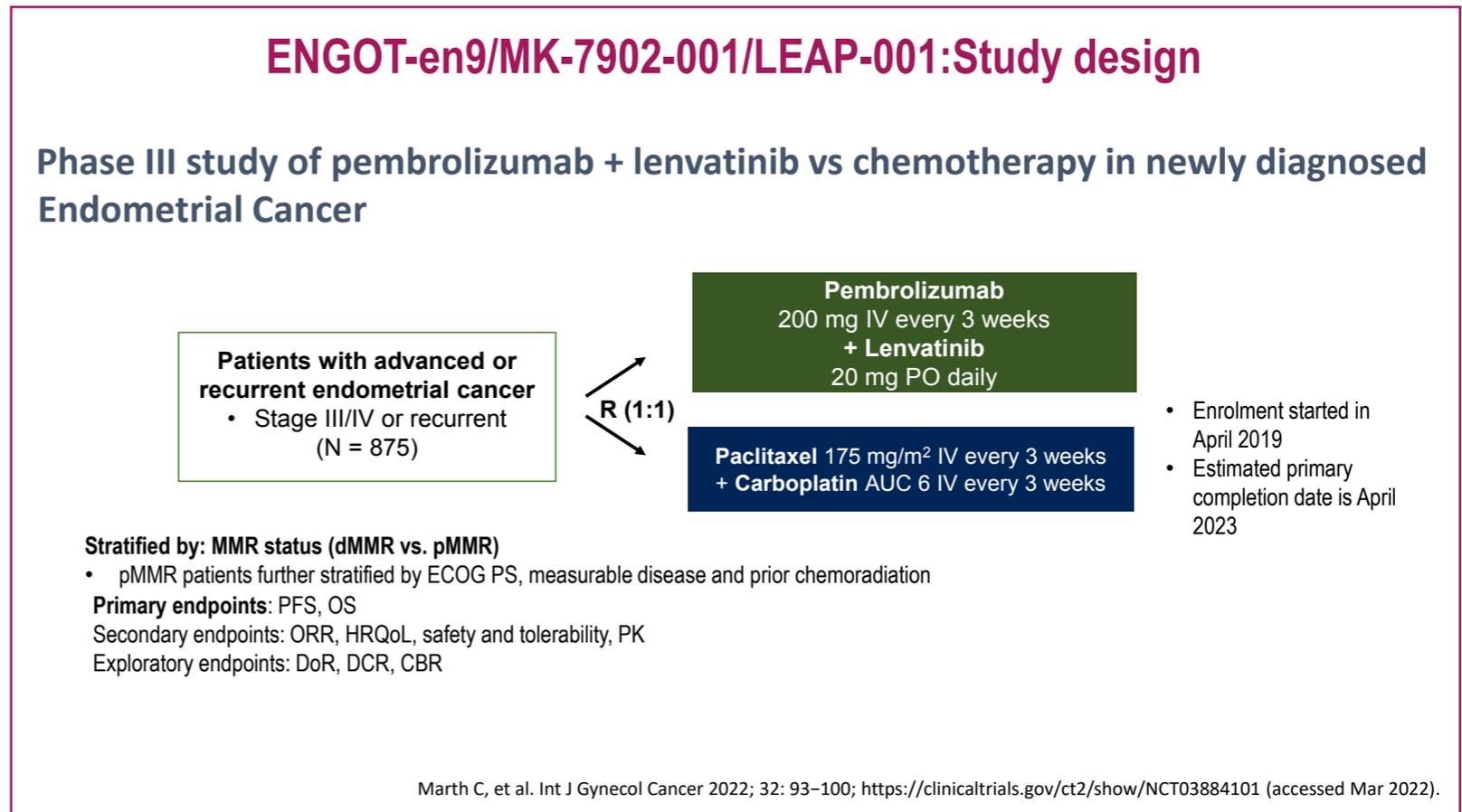


Figura 11. Disegno dello studio ENGOT-en9/MK-7902-001/LEAP-001.



per rispondere al quesito se sia meglio utilizzare la monoterapia o la combinazione, o per capire quali pazienti rispondano meglio a una strategia o all'altra, sarà necessario l'utilizzo di biomarcatori più precisi. Uno dei nuovi marcatori di cui si parla molto in diversi tumori solidi è il carico mutazionale del tumore (*Tumor Mutational Burden*, TMB) che sembra essere un marcatore predittivo di risposta all'immunoterapia. Nel tumore dell'endometrio si è osservata una discreta, ma non completa, sovrapposizione fra il TMB e l'MSI-H e ci si chiede se il TMB possa essere un marcatore aggiuntivo per selezionare le pazienti che risponderanno meglio all'immunoterapia.

Nello studio KEYNOTE-158, le pazienti con TMB elevato hanno effettivamente risposto in misura maggiore all'immunoterapia rispetto a quelle con basso TMB e nello studio GARNET si è osservato un risultato nella stessa direzione, in questo caso indipendentemente dalla presenza o meno di instabilità dei microsatelliti (**figura 12**).

Un altro filone di ricerca attivo è quello volto a capire se il meccanismo patogenetico alla base dell'instabilità dei microsatelliti possa indirizzare verso il trattamento con l'immunoterapia da sola oppure in combinazione. I meccanismi alla

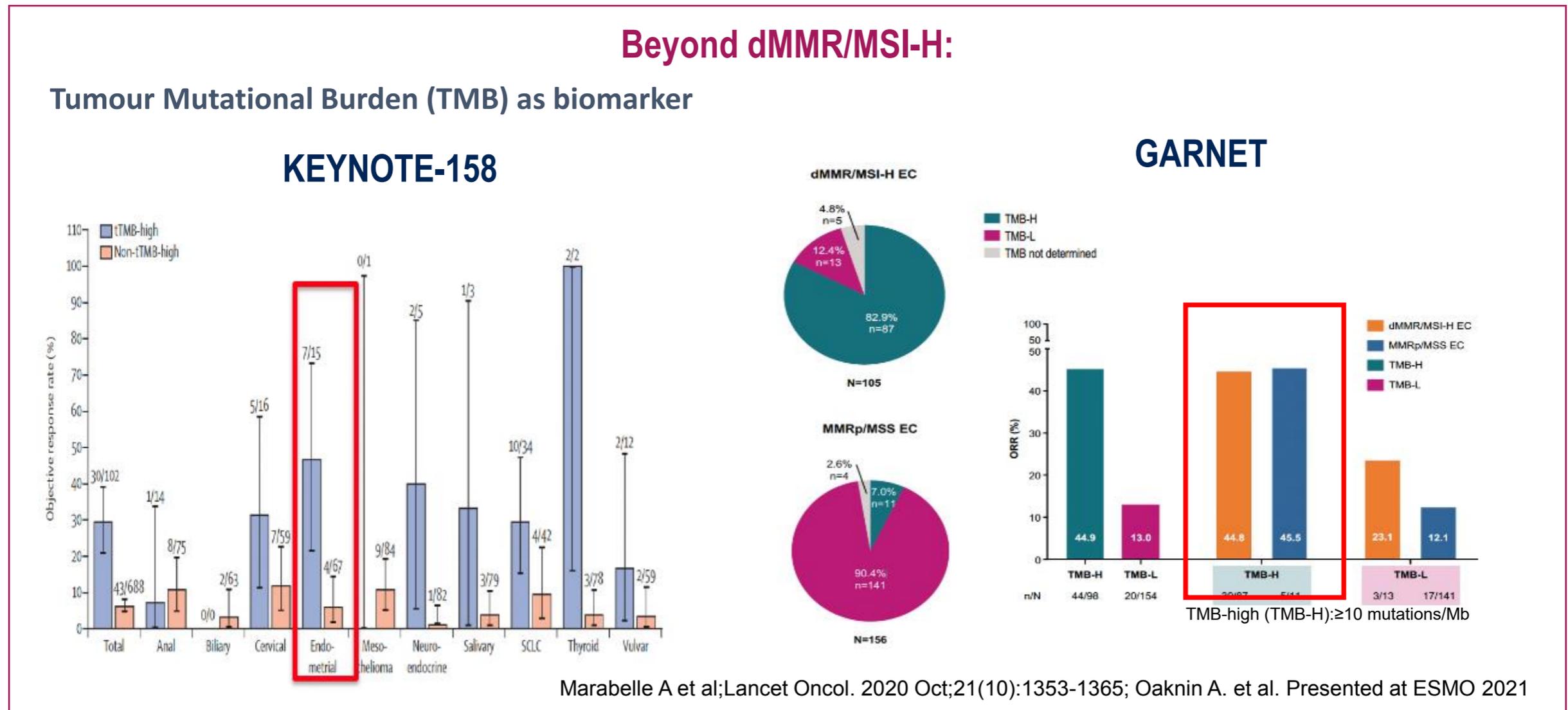


Figura 12. Correlazione tra risposta e TMB elevato negli studi KEYNOTE-158 e GARNET.

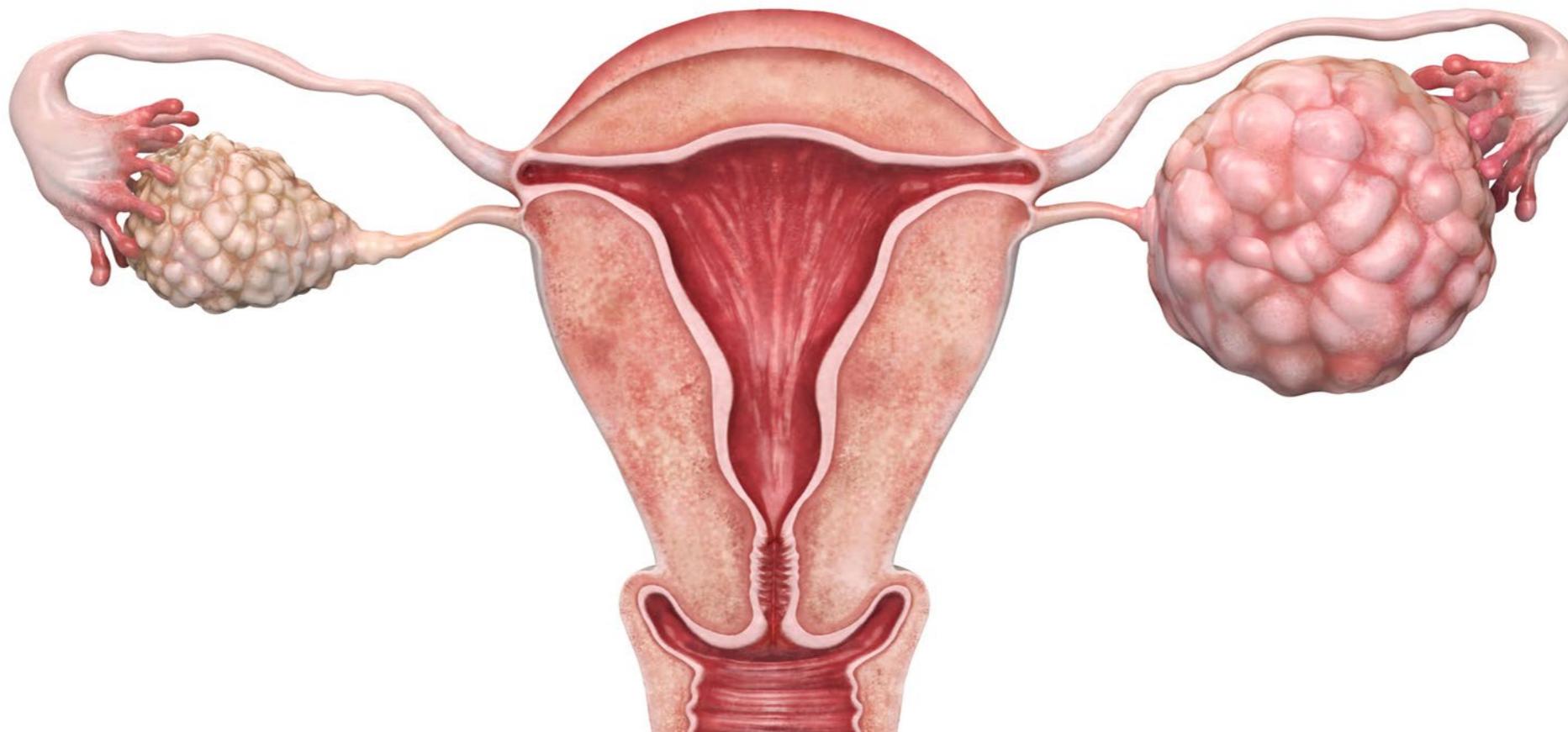


base dell'instabilità dei microsatelliti sono due: una mutazione nei geni coinvolti nell'MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2), che può essere germinale (2-5% dei casi) o somatica (10% dei casi), oppure la metilazione del promotore del gene MLH1 (oltre il 70% dei casi). Ci sono dati interessanti provenienti da studi su pembrolizumab che mostrano come, in presenza di una mutazione germinale o somatica dei geni coinvolti nell'MMR, la paziente risponda bene all'immunoterapia da sola, mentre i risultati non sono altrettanto validi, sia come tassi di risposta sia come PFS e OS, se è presente una metilazione. Questo risultato si è visto, per esempio, in uno studio di fase 2 su 25 pazienti (Bellone et al., *Cancer* 2022) ed è stato confermato in un successivo studio su 18 pazienti (Borden et al., SGO 2022).

Secondo i risultati dello studio GARNET, tuttavia, il meccanismo alla base dell'instabilità genomica non sembra essere predittivo di risposta all'immunoterapia, per cui serviranno ulteriori studi per confermare oppure no un ruolo di tale meccanismo nella risposta all'immunoterapia.

Combinazione dell'immunoterapia con la chemioterapia

Quest'anno e il prossimo anno saranno comunicati i risultati di tre studi di fase 3 nei quali si sta provando a combinare l'immunoterapia con la chemioterapia (vedi box di aggiornamento). Il primo è lo studio ENGOT-en6/NSGO-RUBY, nel quale si è valutata l'aggiunta di dostarlimab alla chemioterapia di prima linea per il carcinoma dell'endometrio avanzato/metastatico; i risultati dello studio saranno presentati in aprile al congresso della SGO e i dati preliminari sono stati definiti come practice-changing in un comunicato stampa diffuso dall'azienda produttrice (GSK); gli altri due sono lo studio At-Tend/ENGOT-en7/MaNGO, in cui si è valutata l'aggiunta dell'anti-PD-L1 atezolizumab alla chemioterapia di prima linea per il carcinoma dell'endometrio avanzato/ricorrente, e lo studio NRG-GY018, in cui si è testata l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia di prima linea per il carcinoma dell'endometrio avanzato/ricorrente.



Aggiornamento sui dati degli studi RUBY e NRG-GY018 presentati al congresso della SGO (aprile 2023)

Al congresso della SGO a Tampa, in Florida, sono stati presentati i risultati sia dello studio su dostarlimab sia dello studio NRG-GY018 su pembrolizumab. Entrambi sono positivi e importanti, tanto che entrambi i trial sono stati pubblicati in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*.

Nello studio ENGOT-en6/NSGO-RUBY, il trattamento con la combinazione di dostarlimab più la chemioterapia in prima linea ha migliorato in modo significativo la PFS rispetto alla sola chemioterapia, con una mediana rispettivamente di 11,8 mesi contro 7,9 mesi (HR 0,64; IC al 95% 0,507-0,800, $P < 0,0001$) e un tasso di PFS a 24 mesi del 36,1% contro 18,1% nella popolazione complessiva dello studio. Nel sottogruppo con dMMR/MSI-H il beneficio dell'aggiunta di dostarlimab è risultato ancora maggiore: infatti, la mediana PFS non ha potuto essere valutata nel braccio trattato con la combinazione, perché troppo poche pazienti erano andate in progressione durante i 25 mesi di follow-up, mentre è risultata

di 7,7 mesi nel braccio di controllo (HR 0,28; IC al 95% 0,162-0,495; $P < 0,0001$), e la PFS a 24 mesi è risultata quattro volte superiore con la combinazione: 61,4% contro 15,7%.

Nello studio NRG-GY018, il trattamento con pembrolizumab più la chemioterapia standard di prima linea, seguita dal solo pembrolizumab di mantenimento, ha migliorato in modo significativo la PFS rispetto alla sola chemioterapia, sia nelle pazienti con dMMR sia in quelle pMMR, con una riduzione del rischio di progressione o decesso rispettivamente del 70% e 46%. Nel sottogruppo con dMMR, al momento dell'analisi la mediana di PFS non era ancora stata raggiunta nel braccio trattato con la combinazione, mentre è risultata di 7,6 mesi nel braccio di controllo (HR 0,30; IC al 95% 0,19-0,48; $P < 0,00001$). Nella popolazione con pMMR, invece, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 13,1 mesi contro 8,7 mesi (HR 0,54; IC al 95% 0,41-0,71; $P < 0,00001$).

Alessandra Terzaghi

L'attenzione, tuttavia, si sta spostando dal setting della prima linea a quello della terapia adiuvante con lo studio di fase 3 MK3475-B21/ENGOT-en11/GOG-3053, un trial randomizzato e controllato con placebo nel quale pembrolizumab viene combinato con la chemioterapia adiuvante, con o senza la radioterapia, in pazienti con carcinoma endometriale ad alto rischio, sottoposte a chirurgia con intento curativo. Lo studio ha concluso l'arruolamento e si attendono i risultati (**figura 13**). Se dovessero essere positivi, nell'algoritmo terapeutico del carcinoma dell'endometrio l'immunoterapia verrebbe spostata nel setting adiuvante.

Combinazione dell'immunoterapia con i PARP-inibitori

Un'altra strategia in fase di studio è la combinazione dell'immunoterapia con i PARP-inibitori. Questa strategia è stata testata in due studi di fase 2. Nello studio DOMEK si è valutata la combinazione di durvalumab e olaparib in 50 pazienti con carcinoma endometriale ricorrente (di cui il 20% con dMRR), già trattate, ottenendo un tasso di risposta del 16% (C.C.B. Post et al.; *Gynecol Oncol.* 2022). Nel secondo studio, avelumab è stato testato in combinazione con talazoparib in 35 pazienti

con carcinoma endometriale ricorrente e MSS, già trattate, osservando un tasso di risposta inferiore rispetto allo studio DOMEK: 11,4% [Konstantinopoulos et al; *JAMA* 2022].

Le analisi di sottogruppo dello studio di Konstantinopoulos (*JAMA* 2022) hanno mostrato, tuttavia, che nei tumori in cui è presente un HRD, la combinazione di immunoterapia e PARP-inibitore produce un beneficio sia di PFS sia di OS.

Inoltre, si attendono i risultati degli studi di fase 3 RUBY e DUO-E (parte 2, studio di fase 3 che valuta l'efficacia della combinazione di dostarlimab più carboplatino-paclitaxel seguiti da dostarlimab più niraparib nel setting del carcinoma

MK3475-B21/ENGOT en-11 /GOG-3053: Study design

Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination With Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for the Treatment of Newly Diagnosed High-Risk Endometrial Cancer After Surgery With Curative Intent

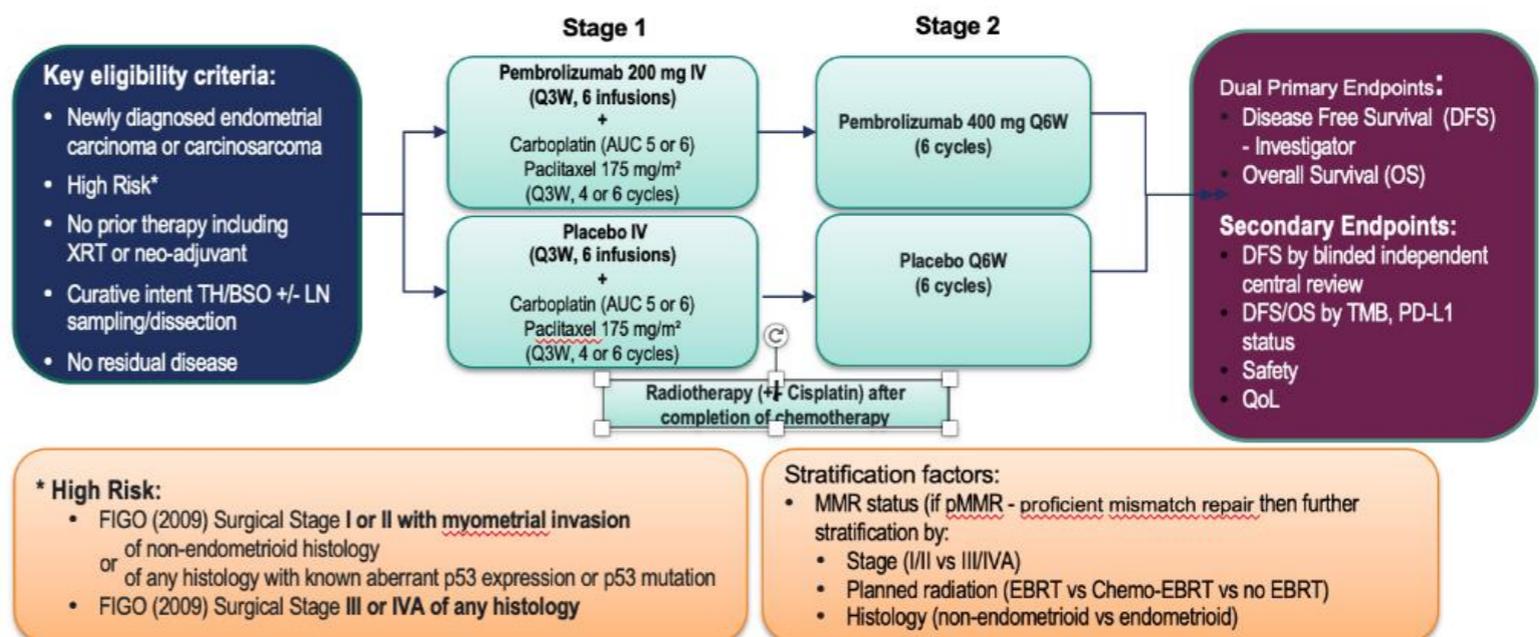
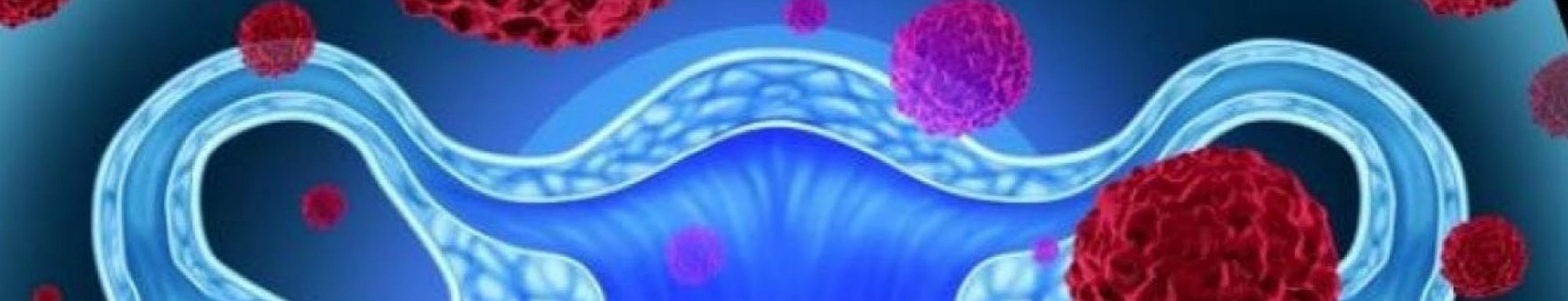


Figura 13. Disegno dello studio MK3475-B21/ENGOT-en11/GOG-3053.



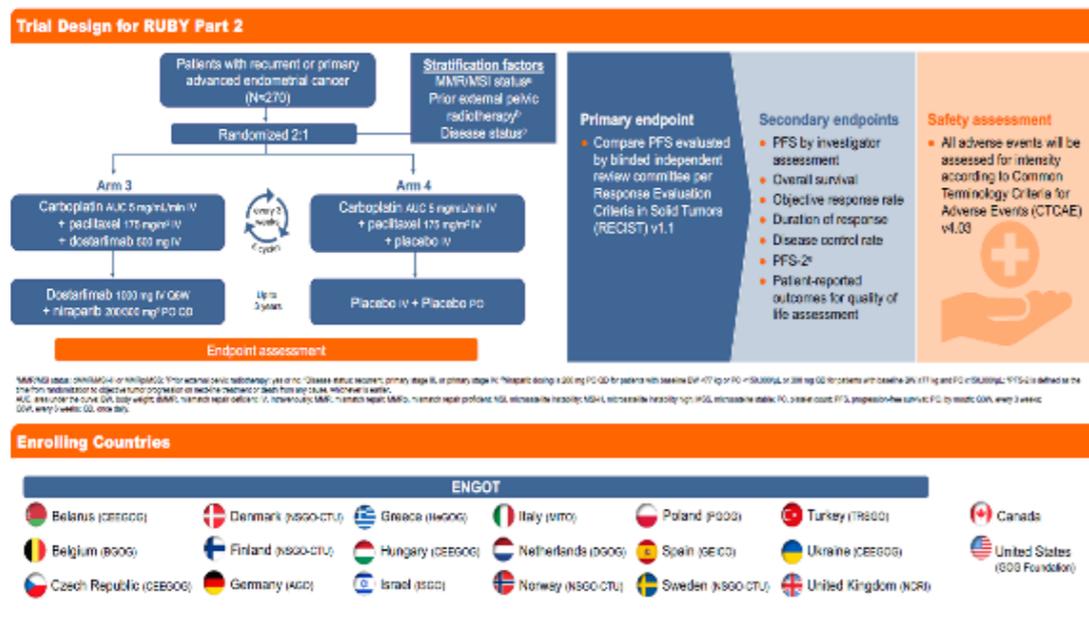


dell'endometrio avanzato/metastatico] e dello studio DUO-E [studio di fase 3 che valuta l'efficacia della combinazione di durvalumab più carboplatino-paclitaxel seguiti da durvalu- mab più olaparib nel setting del carcinoma dell'endometrio avanzato/metastatico] (**figura 14**).

PARPis plus ICIs in advanced endometrial cancer

RUBY trial: Study design

Multicenter Phase 3 study that will evaluate the efficacy and safety of DOSTARLIMAB + carboplatin-paclitaxel followed by DOSTARLIMAB + NIRAPARIB



DUO-E trial: Study design

Multicenter Phase 3 study that will evaluate the efficacy and safety of DURVALUMAB + carboplatin-paclitaxel followed by DURVALUMAB + OLAPARIB or DURVALUMAB or OLAPARIB



Figura 14. Il disegno degli studi RUBY e DUO-E.

Intervista



Dott. Alberto Farolfi

Tumore dell'endometrio, ruolo dell'immunoterapia e prospettive delle possibili combinazioni

 **GUARDA IL VIDEO**

SPECIALE TUMORI RARI

TAVOLA ROTONDA

Tutto quello che avreste voluto sapere sui tumori rari, ma non avete mai osato chiedere

I tumori del trofoblasto

I tumori a cellule germinali dell'ovaio

I tumori dello stroma e dei cordoni sessuali

I tumori ovarici sierosi di basso grado

I tumori rari della vulva

I tumori del trofoblasto

Tratto dalla relazione di **Raffaella Cioffi**

Unità Operativa di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Come fare diagnosi differenziale fra mola vescicolare e coriocarcinoma?

La diagnosi differenziale tra mola vescicolare e coriocarcinoma è il primo passo fondamentale per la corretta gestione delle pazienti e a volte non è scevra da errori.

Da un punto di vista patogenetico, le due condizioni sono abbastanza diverse. Infatti, la mola vescicolare è una condizione benigna, o meglio pre-maligna, mentre il coriocarcinoma si colloca nel gruppo dei tumori del trofoblasto maligni, ed è quindi una malattia trofoblastica persistente.

La distinzione tra le due patologie è, innanzitutto, macroscopica, in quanto la mola vescicolare, ancorché un evento anormale, è un evento gravidico, e dunque una gravidanza particolare. Si tratta di un tessuto anomalo che cresce all'interno di un utero gravido. Anche dal punto di vista clinico, quindi, la sintomatologia è quella tipica di una gravidanza anomala; tuttavia, i sintomi della mola vanno in parte a sovrapporsi con quelli del coriocarcinoma, il quale è, invece, una neoplasia solida che cresce all'interno dell'utero, con una crescita di tipo infiltrativo che va a erodere il tessuto miometriale (**figura 1**).

In un terzo delle pazienti con coriocarcinoma sono presenti anche metastasi a distanza, con un chiaro valore diagnostico. Sebbene i sintomi a livello dell'utero in parte si sovrappongano, si deve considerare la loro diversa natura: la mola vescicolare è un utero gravido che si presenta ingrandito a una determinata settimana, con la consistenza dell'utero gravido, mentre un coriocarcinoma è un utero neoplastico.

Questa distinzione è fondamentale, in quanto, in presenza di mola vescicolare, non è necessario eseguire la stadiazione dal momento che si tratta di una patologia benigna, non occorre applicare il sistema di stadiazione dell'*International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) e non si deve iniziare alcun tipo di trattamento medico. Il trattamento della mola



Table 3
Clinical signs and symptoms of hydatidiform mole.

HM	(possible) symptoms
History	Abdominal pain Vaginal bleeding Nausea Vomiting Dyspnea Palpitations Preeclampsia
Physical examination	Enlarged uterus Vaginal blood (and sometimes tissue) loss Theca lutein cysts Tachypnea Tachycardia
Laboratory examination	Increased hCG Abnormal thyroid function tests Anemia

Clin Obstet Gynaecol. 2021 Jul;74:42-52.

Metastases-related symptoms (30%):

- dyspnea
- + - haemoptysis
- vaginal lesions
- neurological signs
- haemoperitoneum

Figura 1. Segni e sintomi della mola vescicolare e del coriocarcinoma.

vescicolare è rappresentato dal raschiamento, cioè lo svuotamento dell'utero. Solo in presenza di criteri principalmente sierologici, legati ai livelli di beta-hCG, si eseguirà la stadiazione, determinando lo *score* FIGO, e si inizierà un trattamento chemioterapico idoneo, qualora necessario.

La valutazione ecografica

La diagnosi differenziale include anche criteri ecografici, ormai ampiamente in uso. L'ecografia della mola vescicolare completa rivela la presenza tipica di vescicole e può mostrare un aspetto "a tempesta di neve" (*snowstorm*) (**figura 2**). Esistono, tuttavia, anche forme più sfumate, che potrebbero essere confuse con altre patologie, come l'aborto idropico. Per esempio, rispetto alla forma tipica vescicolare completa, nella mola completa precoce (*early hydatidiform mole*) il quadro ecografico mostra vescicole un po' più grosse e aspetti un po' più variegati.

Per quanto riguarda il coriocarcinoma, la presentazione tipica è quella di una neoplasia solida, infiltrativa del miometrio, il cui aspetto caratteristico è rappresentato dall'intensa vascolarizzazione.

La differenza delle due condizioni può essere esemplificata con la presentazione di due casi clinici emblematici.

Caso clinico 1

Il primo caso clinico riguarda una donna di 35 anni secondi-gravida paravue (2GP2), che aveva avuto l'ultimo parto a termine 3 anni prima. La paziente presentava un valore molto elevato di beta-hCG (950.000 IU/ml) e l'ecografia mostrava una cavità ripiena di materia-

le necrotico. Sulla base di queste evidenze, è stata posta una prima diagnosi di neoplasia gestazionale. Nel centro di provenienza, la paziente è stata sottoposta subito a Tac dell'addome e del torace, risultate negative, e a una Tac cerebrale, che mostrava una lesione di 3 cm di tipo sostitutivo. Pertanto, è stata formulata una diagnosi di coriocarcinoma post-gestazionale con metastasi cerebrali e la donna è stata inviata al centro di riferimento, l'Ospedale San Raffaele di Milano.

Dall'anamnesi è risultato che la paziente aveva avuto l'ultima mestruazione 13 settimane prima. La visita ha rilevato un volume dell'utero aumentato come da gravidanza alla sedicesima settimana, mentre l'ecografia transvaginale ha mostrato un quadro compatibile con una mola completa. A questo punto, si è proceduto alla revisione da parte di un radiologo esperto della Tac eseguita nel centro di provenienza e all'esecuzione di una RMN cerebrale con contrasto. Quest'ultima ha confermato la presenza di una lesione isolata compatibile con

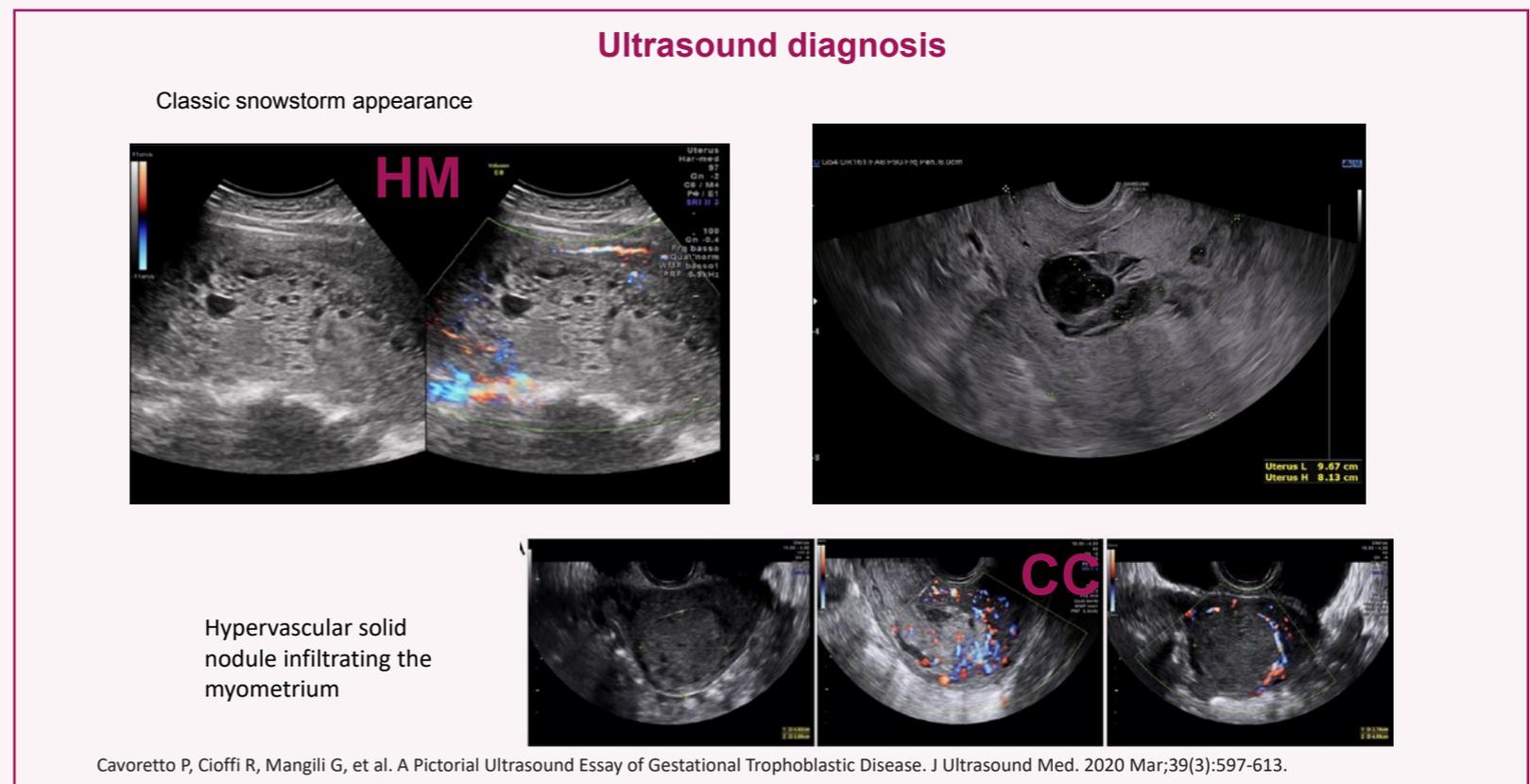


Figura 2. Aspetto ecografico della mola vescicolare e del coriocarcinoma.

una diagnosi di meningioma, il quale, dunque, non aveva nulla a che vedere con la mola uterina. La paziente è stata pertanto sottoposta a svuotamento della cavità uterina e l'esame istologico ha confermato la mola vescicolare completa.

Dopo 4 settimane di follow-up, le beta-hCG si sono negativizzate spontaneamente, senza che sia stato necessario impostare alcun trattamento.

Caso clinico 2

Il secondo caso clinico riguarda una donna di 50 anni che aveva ricevuto nel centro di provenienza una prima diagnosi di mola vescicolare completa. L'ecografia transvaginale aveva evidenziato, infatti, un endometrio inspessito, vacuolato, con immagine "a tempesta di neve". La paziente era stata correttamente sottoposta a un primo raschiamento, seguito da un secondo raschiamento per persistenza delle perdite. Al follow-up sierologico le beta-hCG erano risultate in salita. Si era quindi eseguita la stadiazione e la Tac aveva rivelato lesioni polmonari ed epatiche sospette.

La paziente è stata pertanto inviata al centro di riferimento, dove è stata sottoposta innanzitutto a una PET *total body*, che però non ha mostrato nessun accumulo a livello polmonare ed epatico. È stata quindi eseguita un'ecografia transvaginale da cui è stata evidenziata la presenza di materiale che partendo dalla cavità uterina si espandeva, suggestivo di nodulo miometriale. Nel contempo, tuttavia, il quadro mostrava anche un'assenza di vascolarizzazione e un pattern normale delle arterie uterine, diverso da quello classico del tumore del trofoblasto che sta evolvendo in forma maligna, che mostra una riduzione delle resistenze. Le resistenze della paziente erano, infatti, normali.

A quel punto, si è proceduto a una revisione da parte del radiologo delle immagini della Tac, la quale ha confermato la presenza



di nodularità polmonari, quelle non captanti alla PET, e delle altre lesioni, che, tuttavia, non sono state ritenute metastatiche.

Sulla base di questi dati, si è pensato a una situazione che si stava risolvendo spontaneamente. A conferma di ciò, le beta-hCG ripetute sono risultate in discesa. In conclusione, la paziente è stata rimandata a casa e alla fine le beta-hCG si sono negativizzate.

Quali sono e come trattare le pazienti a basso rischio, e quando inviarle ai centri di riferimento?

Le pazienti affette da tumore del trofoblasto sono classificate a basso rischio se presentano uno score FIGO da 0 a 6 (70% dei casi) e ad alto rischio in presenza di uno score FIGO >7 (30% dei casi).

Il trattamento delle pazienti a basso rischio

Il trattamento del tumore del trofoblasto è rappresentato in genere dalla chemioterapia, ma le opzioni si differenziano in base allo score assegnato (**figura 3**).

Infatti, le pazienti a basso rischio, cioè quelle che hanno un basso rischio di sviluppare una chemioresistenza, possono essere trattate in prima battuta con una monoterapia. Il farmaco di scelta in questo caso è il metotrexato, non tanto per la sua efficacia, quanto perché presenta il rapporto rischio-beneficio più conveniente; infatti, la terapia con metotrexato è molto ben tollerata e con essa la paziente può evitare la somministrazione endovenosa.

Qualora si dovesse poi sviluppare una resistenza al metotrexato, se le beta-hCG sono inferiori a 1000 IU/l, si avrà ancora la possibilità di utilizzare un singolo farmaco, rappresentato dall'actinomicina D. In questo setting, la molecola rappresenta il farmaco più efficace, con tassi di remissione più elevati del metotrexato. Nonostante questo, l'actinomicina D non rappresenta la prima scelta in quanto si somministra per via endovenosa ed è un po' più tossica del metotrexato.

Riguardo al metotrexato, vale la pena ricordare che un'analisi dello studio MITO-9, nella quale sono state incluse 176 pazienti con tumore del trofoblasto a basso rischio, raccogliendo

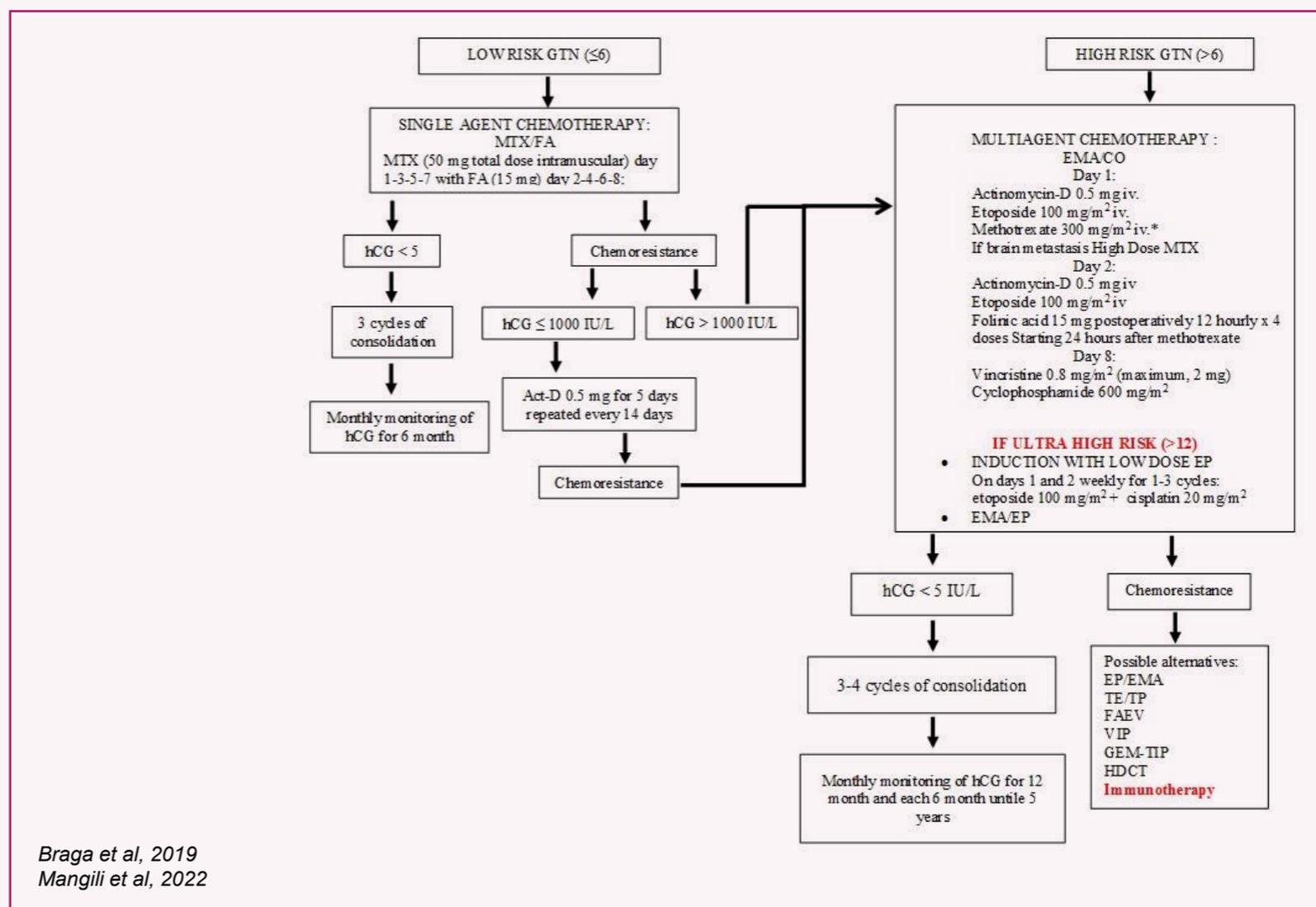


Figura 3. Algoritmo di trattamento delle pazienti con tumore del trofoblasto a basso rischio.

casistiche di diversi centri, ha evidenziato come lo schema di dosaggio basato sul peso corporeo (1 mg/kg/die) abbia un'efficacia comparabile a quella della dose *flat* (50 mg/die), un dato confermato di recente anche da uno studio inglese.

Relativamente al trattamento delle pazienti a basso rischio, tuttavia, rimane una zona grigia. Infatti, se è vero che sono le più facili da trattare, bisogna ricordare che generalmente sono inserite in questa categoria anche pazienti con uno *score* FIGO intermedio (5/6), le quali, se trattate con la monochemioterapia, mostrano tassi di remissione decisamente più bassi rispetto a quelle trattate con la polichemioterapia.

Attualmente, è in corso una revisione delle linee guida della *European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases* (EOTTD) per il trattamento della patologia trofoblastica gestazionale ed è emerso il problema annoso, di cui si discute da tempo, delle pazienti con rischio intermedio. Per questa categoria ci si aspetta, dunque, un cambiamento di tali linee guida ed è probabile che si dovranno considerare altri fattori di prognosi, in aggiunta allo *score* FIGO, per decidere quali donne debbano essere trattate con metotrexato e quali con la polichemioterapia. Tali fattori prognostici verosimilmente includeranno la diagnosi istologica di coriocarcinoma, la concentrazione di beta-hCG pre-trattamento, partendo da un valore di 150.000 IU/l, e le metastasi a distanza, e in presenza di questi fattori di rischio probabilmente si inizierà il trattamento direttamente con la polichemioterapia.

L'invio ai centri di centri di riferimento

Per quanto riguarda l'invio ai centri di riferimento si devono considerare le linee guida pubblicate dall'EOTTD (**figura 4**).

I requisiti minimi di tali linee guida indicano che il trattamento della patologia trofoblastica gestazionale, in quanto malattia rara, deve essere sempre discusso con un centro di riferimento. La *best practice* prevede, inoltre, che il trattamento sia delle pazienti a basso rischio sia di quelle ad alto rischio venga iniziato nel centro di riferimento, ma possa poi proseguire localmente se la paziente è abbastanza stabile, facendo riferimento al centro di riferimento in caso di necessità. Nelle pazienti ad altissimo rischio (*score* FIGO >12), invece, non ci sono dubbi sul fatto

Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease

Christianne Lok ^{a,*,1}, Nienke van Trommel ^{a,1}, Leon Massuger ^b, François Golfier ^{c,1}, Michael Seckl ^{d,**,1} on behalf of the Clinical Working Party of the EOTTD²

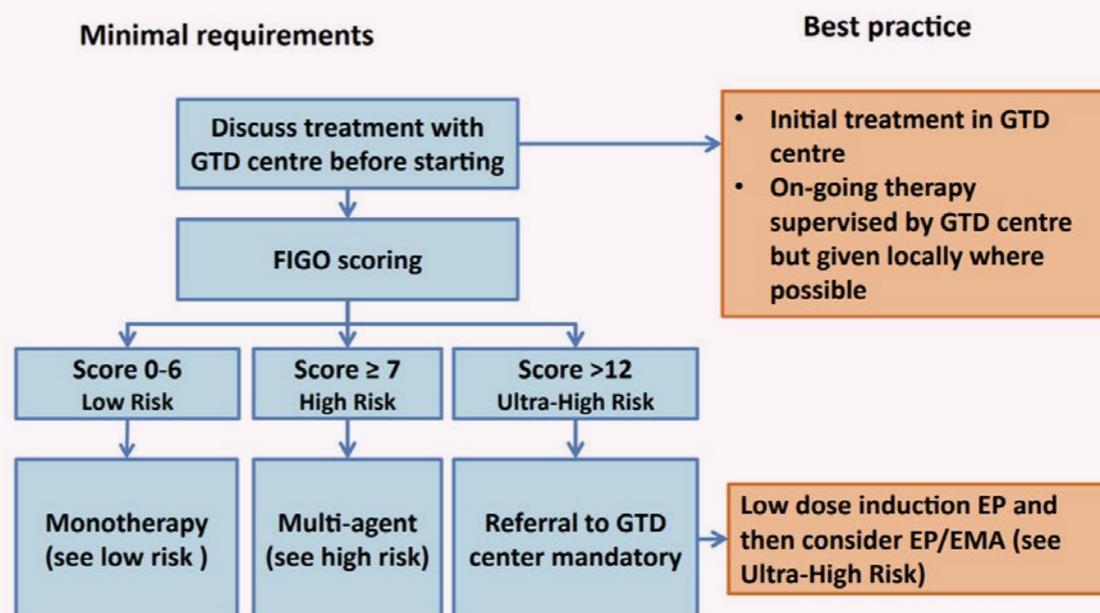


Fig. 4. Post-molar GTN treatment.

Figura 4. Indicazioni delle linee guida EOTTD sull'invio ai centri di riferimento.

che il trattamento debba essere effettuato nel centro di riferimento, dato che questo è il gruppo nel quale è possibile incorrere nei maggiori errori.

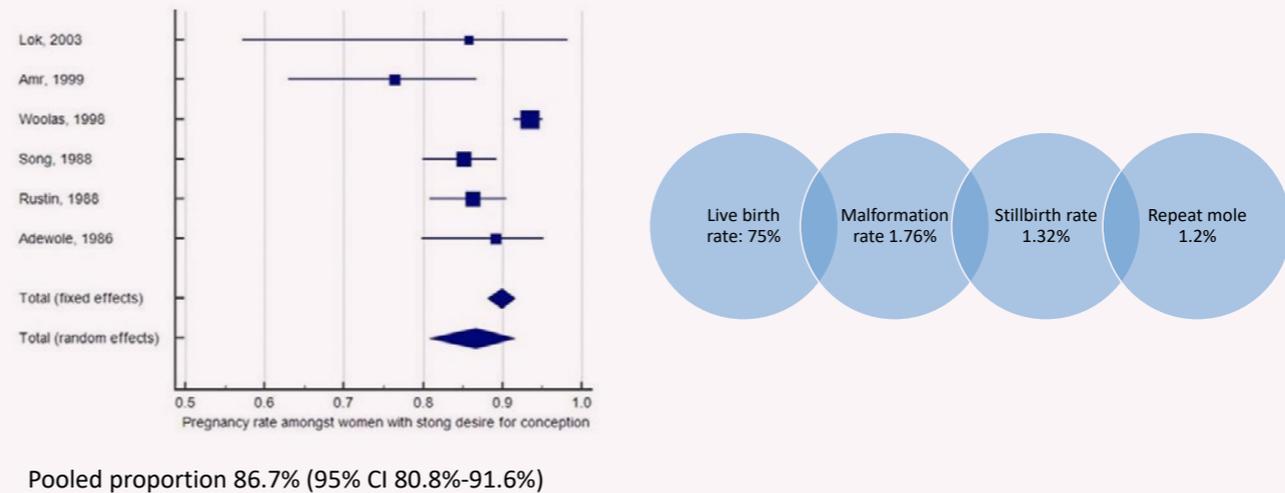
Quali sono le possibilità di gravidanza dopo un tumore del trofoblasto?

I dati sulle possibilità di gravidanze dopo un tumore del trofoblasto per fortuna sono molto rassicuranti. Una metanalisi pubblicata nel 2019, che ha incluso varie casistiche, fra cui quella del gruppo MITO, ha concluso che per le pazienti che desiderano una gravidanza la percentuale di successo è di circa l'87%, mentre il tasso di malformazioni e quello di aborti sono simili a quelli della popolazione generale (**figura 5**).

Rimane, tuttavia, un'incidenza un poco più alta di morte fetale endouterina riportata in letteratura.

Il rischio di sviluppare una nuova mola vescicolare si attesta intorno all'1% (un dato importante da riferire nel *counseling*), ma è importante ricordare che l'80% delle recidive si verifica nel primo anno dopo la fine del trattamento; pertanto, è sconsigliata la ricerca della gravidanza in questo periodo, sia perché occorre un adeguato *washout* dei gameti, che possono essere stati danneggiati dal trattamento chemioterapico, sia, soprattutto, per consentire un adeguato follow-up delle beta-hCG e intercettare quelle pazienti, circa il 3%, che, invece, mostreranno una persistenza della malattia. Tenuto conto di questo, le pazienti non solo possono cercare una gravidanza, ma devono essere incoraggiate a farlo, se la desiderano.

3. Gravidanze dopo tumore del trofoblasto



Tranoulis A, et al. Int J Gynecol Cancer 2019;29:1021-1031.

Figura 5. Outcome riproduttivi dopo un tumore del trofoblasto.



In un'ulteriore analisi dello studio MITO-9 (**figura 6**), nella quale si sono confrontati gli outcome riproduttivi di pazienti con tumore del trofoblasto sottoposte a monochemioterapia (a basso rischio) oppure polichemioterapia (ad alto rischio), si è visto che anche le pazienti ad alto rischio hanno potuto portare avanti una gravidanza dopo il tumore, con un tasso di gravidanza non troppo diverso rispetto a quello delle pazienti a basso rischio.

L'analisi multivariata ha confermato che, in entrambi i gruppi, il fattore più importante ai fini della probabilità di avere una gravidanza è il desiderio stesso di gravidanza ($P = 0,002$); da questo punto di vista, quindi, è fondamentale che la paziente riceva un adeguato supporto psicologico durante e dopo il trattamento. Un altro fattore che ha dimostrato di impattare in modo significativo sulla probabilità di gravidanza è l'età della paziente ($P = 0,006$). Infatti, se la paziente è più vicina ai 40 che ai 30 anni, in caso di polichemioterapia esiste un rischio di insufficienza ovarica prematura (POF).

Una differenza importante fra i due gruppi riguarda il fatto che le pazienti ad alto rischio vengono sottoposte più spesso a isterectomia di salvataggio rispetto a quelle a basso rischio, il che impatta sui loro outcome riproduttivi. Ancora una volta, quindi, è importante sottolineare come il caso debba essere trattato in un centro di riferimento, al fine di evitare interventi inappropriati.

Reproductive Outcomes After Gestational Trophoblastic Neoplasia. A Comparison Between Single-Agent and Multiagent Chemotherapy

Retrospective Analysis From the MITO-9 Group

TABLE 3. Menstrual and reproductive outcomes in group A and group B

Outcome	Group A (n = 42), n (%)	Group B (n = 33), n (%)	Univariate Analysis (P)
Amenorrhea after treatment	3/19 (33.3)	6/9 (66.7)	0.01
Premature menopause	0	3/33 (9)	0.02
Pregnancy desire*	29/41 (70.7)	16/22 (72.7)	NS
Pregnancy rate	24/42 (57.1)	12/33 (36.4)	NS
Pregnancy rate in patients who already had children	8/19 (42.1)	3/10 (30)	NS
Pregnancies from ART	2/32 (6.2)	0/18 (0)	NS
Total pregnancies	32 (100)	18 (100)	
Live births	25/32 (78.1)	15/18 (83.3)	NS
Miscarriages	7/32 (21.9)	3/18 (16.7)	NS
Stillbirths	0	0	
Ectopic pregnancies	0	0	
Congenital anomalies	0	0	NS
Premature births	1/32 (3.1)	1/18 (3.6)	NS

*Data about pregnancy desire available for 41 patients in group A and 22 patients in group B.
NS, non-statistically significant.

Cioffi et al. Int J Gynecol Cancer. 2018 Feb;28(2):332-337

Figura 6. Analisi dello studio MITO-9 sugli outcome riproduttivi di pazienti con tumore del trofoblasto trattate con monochemioterapia o polichemioterapia.

I tumori a cellule germinali dell'ovaio

Tratto dalla relazione di **Miriam Dellino**

UOC Ginecologia ed Ostetricia, Policlinico di Bari, Università degli Studi 'A. Moro', Bari

Qual è il ruolo della *Fertility Sparing Surgery* negli stadi iniziali e avanzati dei tumori a cellule germinali dell'ovaio?

Il trattamento chirurgico conservativo (*Fertility Sparing Surgery*, FSS) è un trattamento raccomandato nei tumori a cellule germinali dell'ovaio maligni (*Malignant Ovarian Germ Cell Tumors*, MOCGT) sia negli stadi iniziali sia in quelli avanzati. Tale raccomandazione si basa sul fatto che il 70% dei casi viene diagnosticato in pazienti in età riproduttiva (tra i 10 e i 30 anni), nel 60-70% dei casi il tumore è diagnosticato in uno stadio iniziale e, in considerazione dell'elevata chemio-sensibilità di queste patologie, il gold standard è rappresentato dal trattamento con salpingo-ovariectomia unilaterale dell'annessò coinvolto, in associazione con la stadiazione chirurgica completa (biopsie peritoneali, omentectomia o biopsia omentale e lavaggio peritoneale). Sebbene in passato fosse usuale eseguire una biopsia ovarica controlaterale, è stato evidenziato che questa pratica è causa di un'aumentata incidenza di aderenze peritoneali, con conseguente rischio di sterilità meccanica, per cui dovrebbe essere evitata quando l'ovaio appaia macroscopicamente privo di lesioni. Ovviamente, è importante preparare la paziente al trattamento conservativo con un *counseling* adeguato e un consenso informato.

Riguardo agli outcome oncologici dopo una FSS, i messaggi da comunicare alle pazienti sono del tutto rassicuranti. Una revisione di 11 studi retrospettivi su un totale di 1839 donne con tu-

mori a cellule germinali dell'ovaio, nella quale si sono confrontati i tassi di sopravvivenza associati alla chirurgia conservativa e a quella radicale, ha mostrato come la sopravvivenza globale (OS) sia risultata fondamentalmente sovrapponibile con i due approcci, a prescindere dallo stadio del tumore (**figura 1**).

Fra tutti gli studi inclusi nella revisione, due sono quelli con un campione più numeroso. Il primo (Chan et al., 2008) ha coinvolto 313 pazienti con tumori a cellule germinali in tutti gli stadi e ha evidenziato un'OS del 98% in quelle sottoposte a FSS e tassi di OS sovrapponibili con i due approcci. Nel secondo studio (Park et al., 2017) sono state analizzate 171 pazienti con tumori germinali sottoposte a chirurgia conservativa, di cui 125 in stadio I e 46 in stadio II-IV, nelle quali l'OS è risultata rispettivamente del 99% e 91%.



Dott.ssa Miriam Dellino

Tumori germinali dell'ovaio, cosa sono e come si curano

 **GUARDA IL VIDEO**

Riguardo alla possibilità di impiego della FSS nei MOCGT in stadio avanzato bilaterali, va ricordato che la localizzazione bilaterale è rara (15% dei casi) e riguarda quasi sempre tumori in stadi avanzati. In questi casi, pertanto, il trattamento indicato è sempre la salpingo-ovariectomia unilaterale con cistectomia contro-laterale. Talvolta capita che entrambe le ovaie siano massicciamente coinvolte da neoplasia, come è stato descritto nello studio retrospettivo MITO-9. In questo studio, su 145 pazienti, otto presentavano localizzazioni bilaterali e in due di esse le ovaie erano massicciamente sostituite da tumore neoplastico, per cui è stato eseguito un trattamento conservativo rappresentato da una salpingo-ovariectomia unilaterale, seguita da staging e successiva biopsia controlaterale, lasciando in sede il tessuto neoplastico ovarico residuo e facendo seguire un trattamento chemioterapico. A un follow-up mediano di 54 mesi, tutte queste pazienti erano vive e non presentavano evidenza di malattia; inoltre, una di esse, una donna con disgerminoma, ha poi concepito e partorito spontaneamente.

Anche sul versante degli esiti riproduttivi gli outcome delle pazienti con MOCGT sottoposte a FSS sono rassicuranti, come dimostrano diversi studi presenti in letteratura, in uno dei quali è riportata anche la casistica del gruppo MITO (figura 2).

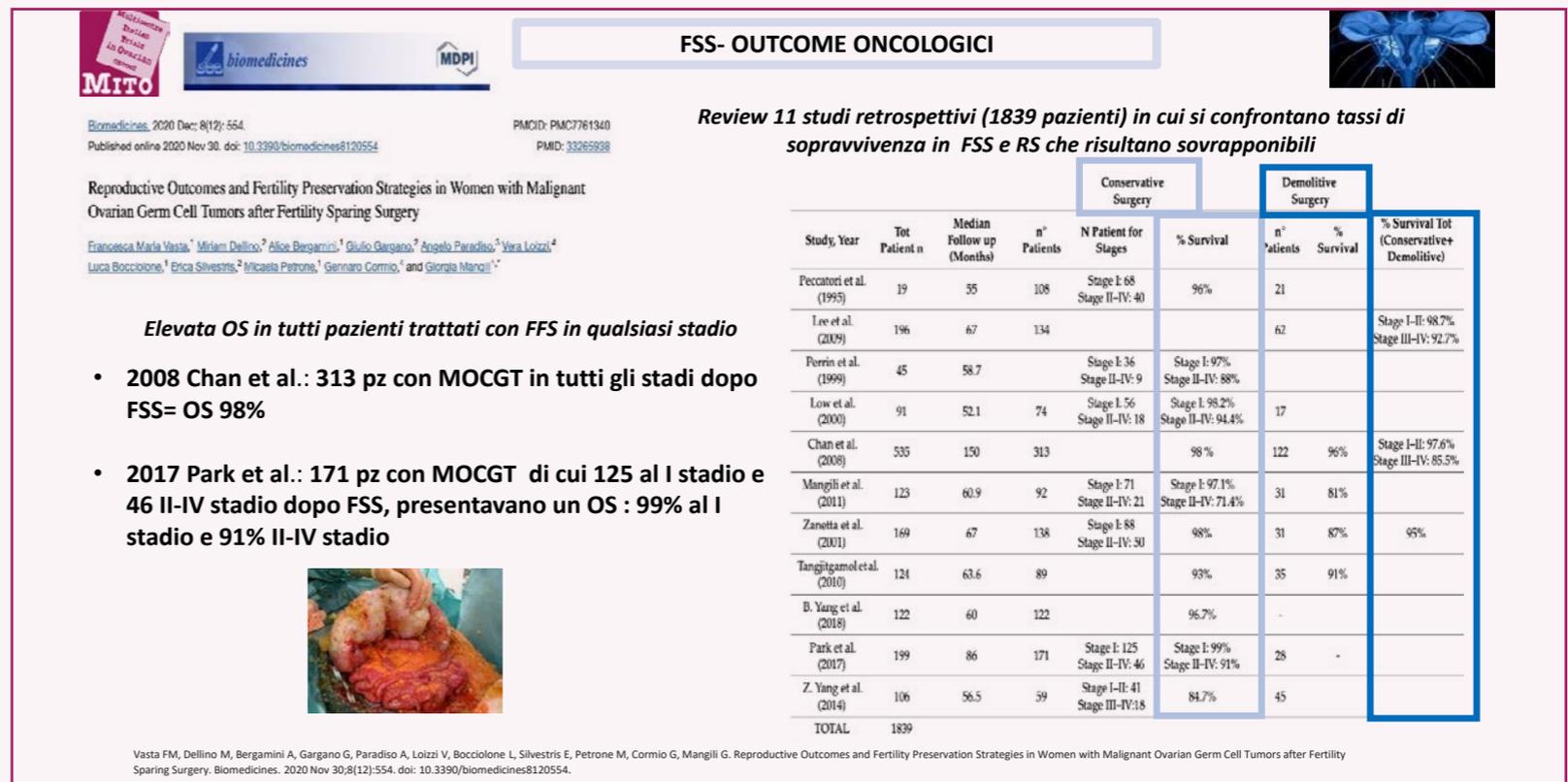


Figura 1. Outcome oncologici delle pazienti con tumori a cellule germinali sottoposte a FSS.

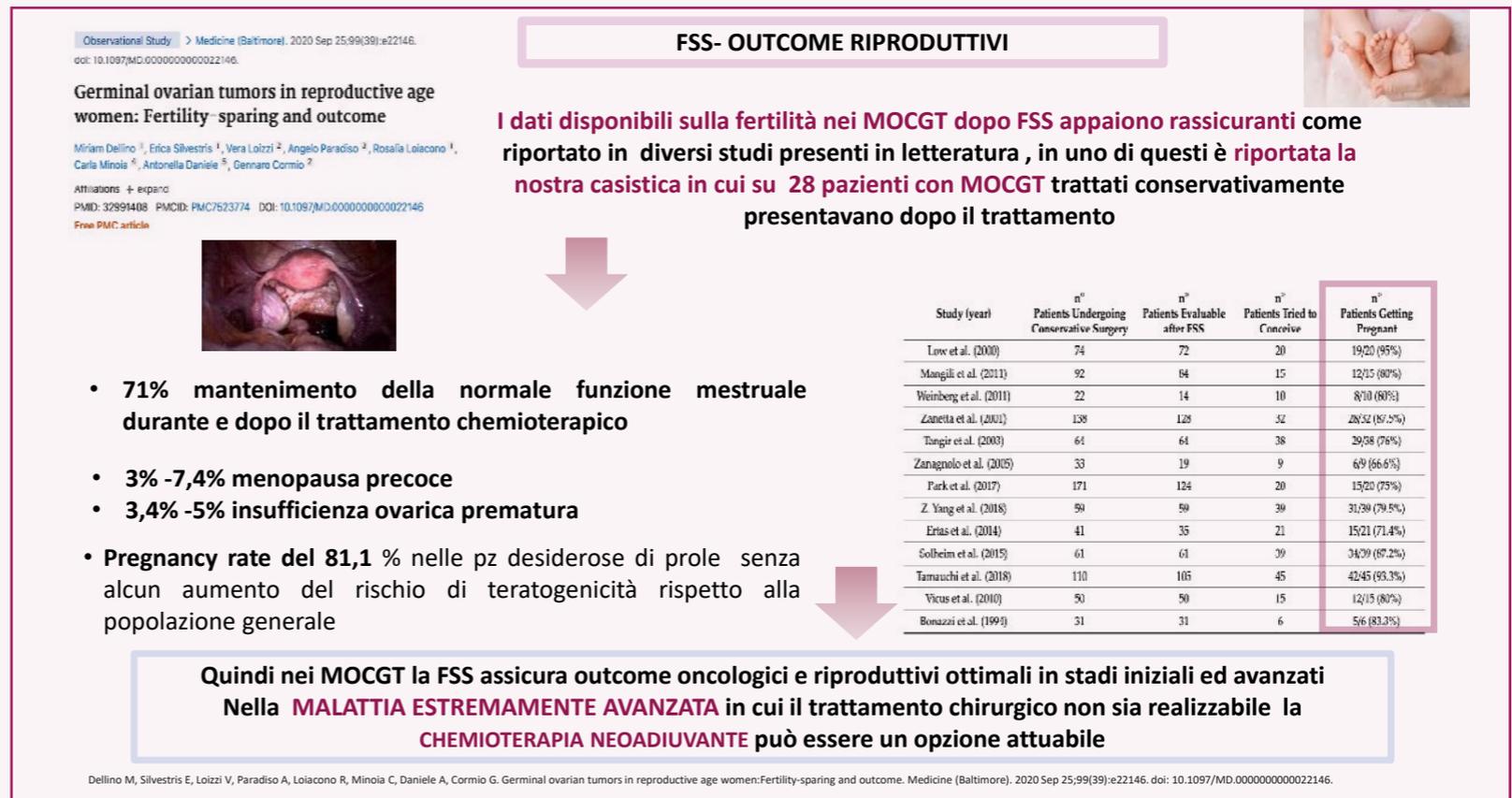


Figura 2. Outcome riproduttivi delle pazienti con tumori a cellule germinali sottoposte a FSS.

In questa casistica, su 28 pazienti con MOCGT trattate in maniera conservativa, il 71% ha mostrato un mantenimento della normale funzione mestruale durante e dopo il trattamento chemioterapico, dal 3% al 7,4% è andato incontro a menopausa precoce e dal 3,4% al 5% a insufficienza ovarica prematura, con un tasso di gravidanza dell'81,1% nelle pazienti desiderose di prole, senza alcun aumento del rischio di teratogenicità rispetto alla popolazione generale.

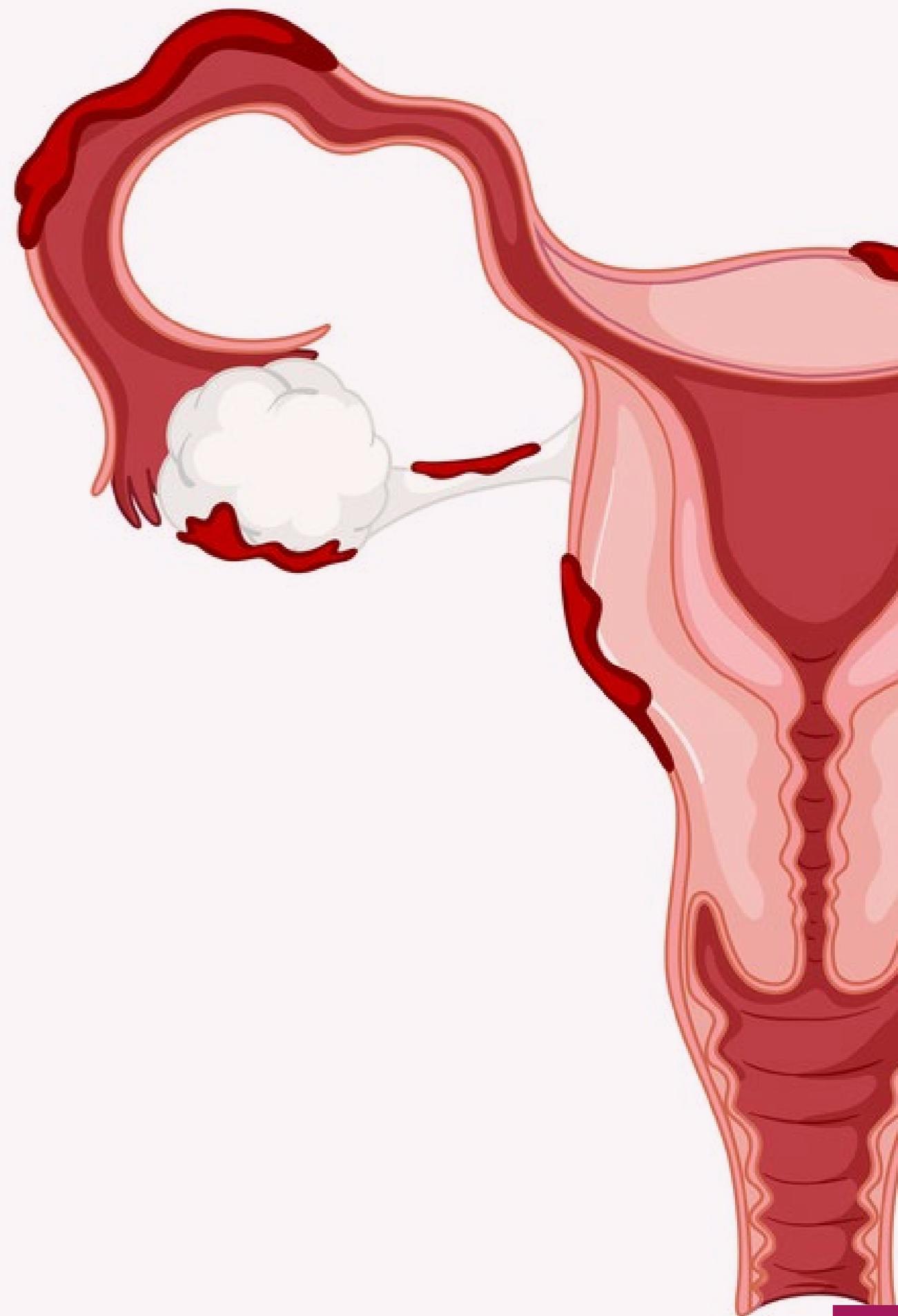
Pertanto, nelle pazienti con MOCGT la FSS assicura outcome oncologici e riproduttivi ottimali sia nei casi in stadi iniziali sia in quelli in stadi avanzati. In tutte queste pazienti è, comunque, importante eseguire una valutazione della fertilità, quindi della funzionalità ovarica, prima del trattamento.

Nelle pazienti con malattia estremamente avanzata, un trattamento conservativo è ancora possibile, in quanto la chemioterapia adiuvante può ottimizzare la citoreduzione chirurgica.

Quali sono le nuove indicazioni alla terapia adiuvante nei tumori germinali in stadio I?

I tumori a cellule germinali rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie con comportamento biologico variabile e prognosi diversificata, che vanno trattati in modo diverso a seconda dell'istotipo.

Seppure il trattamento chemioterapico adiuvante con il regime BEP (bleomicina, etoposide e platino per 3-4 cicli dopo la chirurgia primaria) rappresenti lo standard terapeutico, per il disgerminoma in stadio iniziale (stadio IA e IB) e il teratoma immaturo IA (G1) ci si astiene dalla somministrazione di una terapia adiuvante. Negli ultimi anni, infatti, è stata posta un'attenzione crescente alle tossicità a breve e a lungo termine della chemioterapia nei pazienti oncologici giovani lungosopravvivenenti, per cui questa è stata utilizzata in modo



piuttosto parsimonioso, riservata solo ai casi che ne avevano veramente bisogno. Pertanto, in alternativa alla chemioterapia adiuvante, alle pazienti con tumori germinali in stadio I si sta proponendo un programma di sorveglianza attiva, riservando la chemioterapia solo ai casi di recidiva di malattia.

Questa strategia è stata valutata in uno studio multicentrico retrospettivo su 108 pazienti con teratoma immaturo in stadio I afferenti sia ai centri MITO sia al Charing Cross Hospital di Londra, nel quale si è valutata, appunto, la possibilità di applicare un programma di sorveglianza post-operatoria in alternativa al trattamento adiuvante con il regime BEP. In questo studio, le pazienti trattate con la chemioterapia adiuvante non hanno mostrato alcun vantaggio in termini di tempo libero da malattia, con tassi di recidiva sovrapponibili a quelle sottoposte alla sola sorveglianza: 3,9% contro 8,3%. Si è dimostrato, quindi, come la sorveglianza attiva possa rappresentare un'alternativa accettabile alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti affette da teratoma immaturo in stadio IA-C di qualsiasi grado, che siano state correttamente stadiate e con marcatori tumorali post-operatori negativi.

La corretta stadiazione è un aspetto chiave, come è stato dimostrato in uno studio multicentrico retrospettivo su 144 pazienti trattate nei centri del gruppo MITO (figura 3) e finalizzato a valutare i parametri predittivi di OS nel trattamento dei tumori maligni germinali in stadio I. Infatti, in questo studio, che ha confrontato due gruppi di pazienti, uno trattato con chirurgia seguita dalla chemioterapia e l'altro trattato con chirurgia seguita dalla sola sorveglianza, è risultato che la chemioterapia non ha migliorato la soprav-

vivenza, dal momento che l'OS a 5 anni è risultata rispettivamente del 93,7% e 94,2%.

Inoltre, su 44 pazienti che non sono state sottoposte alla chemioterapia, anche se sarebbe stato l'approccio terapeutico raccomandato, solo 9 hanno dovuto effettuare la chemioterapia successivamente per l'insorgenza di una recidiva; al contrario, ben 35 pazienti hanno potuto evitare una chemioterapia non necessaria.

I risultati in funzione della stadiazione chirurgica peritoneale sono stati, invece, diversi nei due gruppi di pazienti. Infatti, confrontando il gruppo delle pazienti con stadiazione completa rispetto a quello con stadiazione incompleta, l'OS a 5 anni è risultata rispettivamente del 96,8% contro 88,7%. Ancora superiore è risultata la differenza riguardo al tasso di recidiva, che

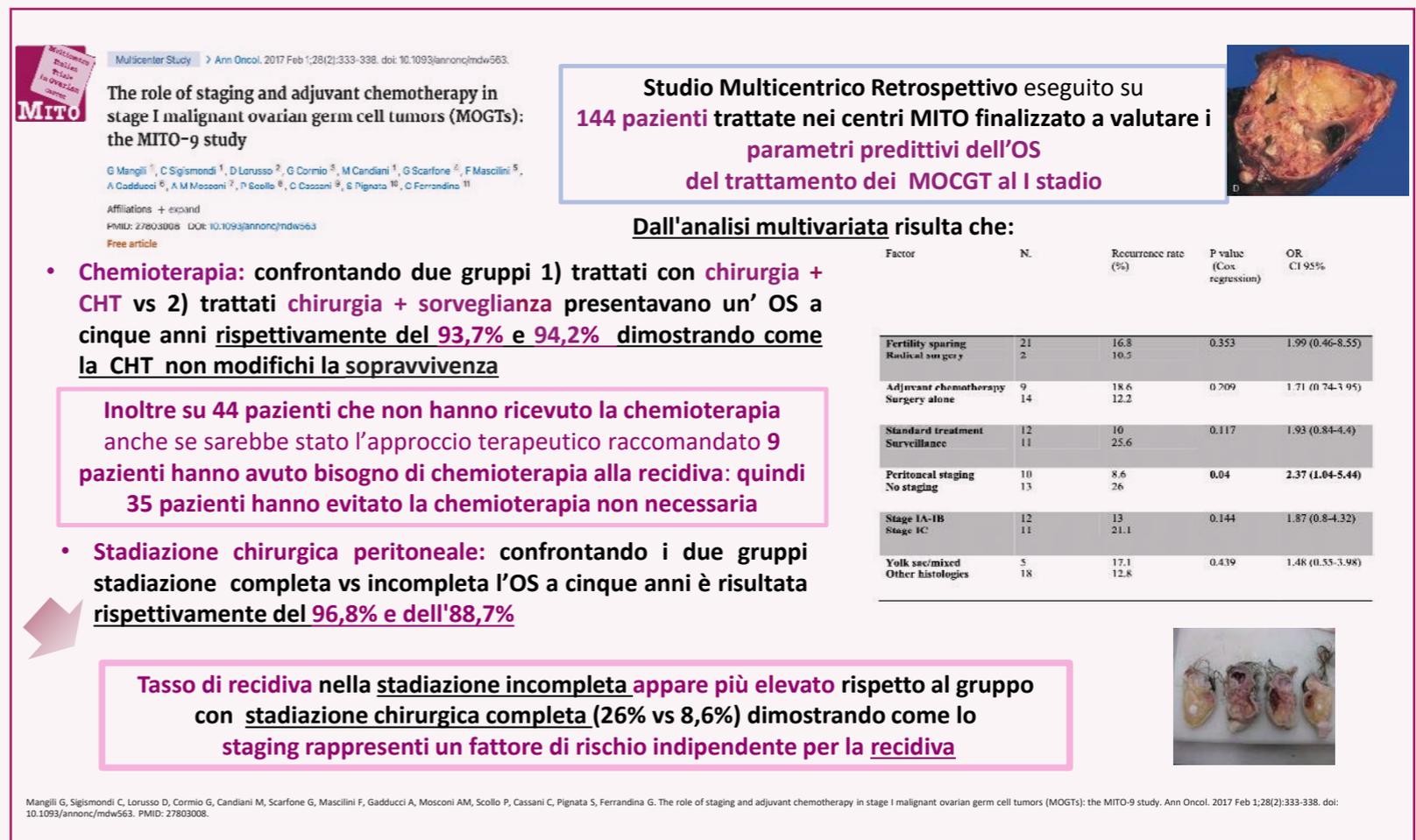


Figura 3.

nelle pazienti sottoposte a stadiazione incompleta è apparso più elevato – quasi tre volte maggiore – rispetto al gruppo con stadiazione chirurgica completa (26% contro 8,6%), a dimostrazione del fatto che lo *staging* rappresenta un fattore di rischio indipendente per la recidiva.

Nello stesso studio è stato poi rilevato come l'istologia del seno endodermico rappresenti un fattore prognostico sfavorevole indipendente nei tumori a cellule germinali. Infatti, nelle pazienti con tumore del seno endodermico il tasso di OS è risultato dell'83,7%, a fronte del 98,6% nelle pazienti con altri istotipi (P<0,05). Pertanto, nel caso del tumore del seno endodermico l'indicazione alla sorveglianza attiva va valutata solo dopo stadiazione completa (stadio IA) e con alfa-fetoproteina (AFP) negativa dopo l'intervento chirurgico. Per tutti gli altri tumori maligni a cellule germinali in stadio I si può procedere con la sorveglianza, solo se adeguatamente stadati (per verificare che si tratti di stadio I) e se le pazienti sono disponibili a un follow-up serrato e prolungato.

Come si trattano le recidive?

Il trattamento della recidiva rappresenta un argomento tuttora piuttosto controverso. Solo una minoranza dei casi di tumori a cellule germinali (il 25,3 %) presenta una recidiva di malattia, con conseguente peggioramento della prognosi e una mortalità di circa il 50-70%.

Innanzitutto, se la paziente non è mai stata trattata con una chemioterapia adiuvante di prima linea, il regime BEP rappresenta il gold standard per il trattamento della recidiva. Nel caso, invece, di pazienti che recidivano dopo aver eseguito una

chemioterapia di prima linea (almeno 4-6 settimane dopo un trattamento a base di platino) è possibile utilizzare regimi poli-chemioterapici come TIP (cisplatino, ifosfamide e taxolo), VeIP (vinblastina, ifosfamide e cisplatino), VAC (vincristina, dactinomicina, ciclofosfamide) o VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatino) oppure schemi contenenti gemcitabina e taxolo.

La chemioterapia ad alte dosi rappresenta una valida alternativa terapeutica nelle pazienti resistenti/refrattarie al cisplatino, come dimostrato da diversi studi presenti in letteratura. Per esempio, in uno studio della *European Society for Blood and Marrow Transplantation* è stata effettuata un'analisi retrospettiva su 60 pazienti con tumore a cellule germinali recidivato/refrattario trattate con chemioterapia di salvataggio ad alte dosi più un trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche oppure con la sola chemioterapia a dosi standard (**figura 4**). Dopo un follow-up mediano di 7 anni è stato riscontrato

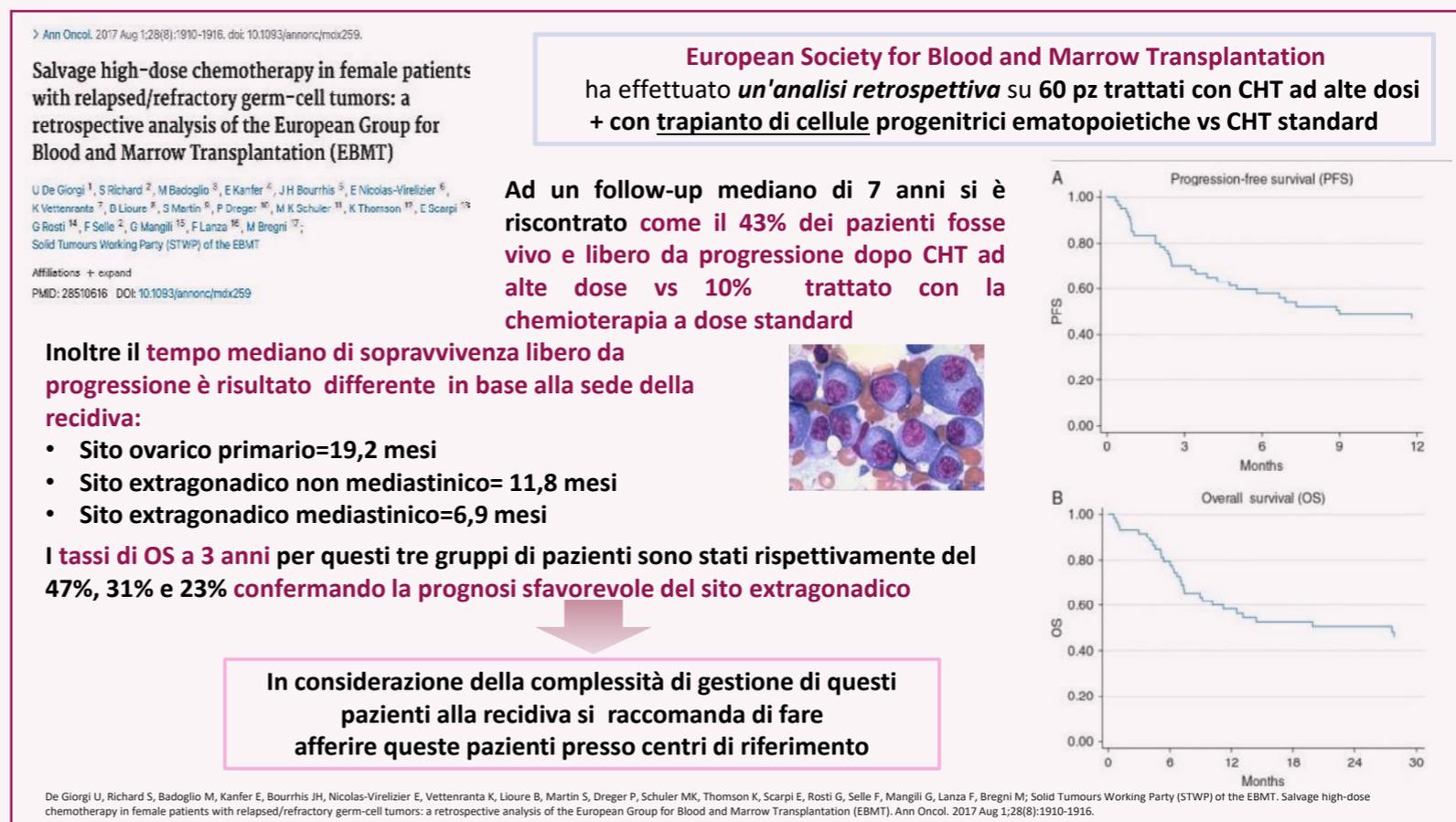


Figura 4.

to come il 43% delle pazienti trattate con la chemioterapia ad alte dosi fosse vivo e libero da progressione contro il 10% di quelle trattate con la chemioterapia a dose standard.

Inoltre, la mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata differente in base alla sede della recidiva: 19,2 mesi per il sito ovarico primario, 11,8 mesi per il sito extragonadico non mediastinico e 6,9 mesi per il sito extragonadico mediastinico. I tassi di OS a 3 anni per questi tre gruppi di pazienti sono risultati rispettivamente del 47%, 31% e 23%, a conferma della prognosi sfavorevole del sito extragonadico.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, in considerazione della complessità della gestione di queste pazienti, in caso di recidiva se ne raccomanda l'invio a centri di riferimento a elevata *expertise*. Inoltre, la chirurgia deve essere sempre personalizzata a seconda della sede o delle sedi di recidiva, che si tratti di recidiva isolata o multipla, con quadro di carcinosi, del numero di linee chemioterapiche eseguite in precedenza, dell'intervallo libero dal trattamento o della necessità di palliazione dei sintomi.

Il trattamento deve tenere conto anche del desiderio di procreazione della donna. Infatti, la letteratura dimostra la possibilità di eseguire un trattamento conservativo anche nei casi di recidiva, previa sottoscrizione di consenso informato e *counseling* dettagliato nelle pazienti desiderose di prole. In particolare uno studio retrospettivo (J. Wang et al., 2020) su 59 pazienti con tumori germinali ricorrenti, di cui 40 trattate con chirurgia conservativa e 9 con chirurgia radicale dopo la reci-

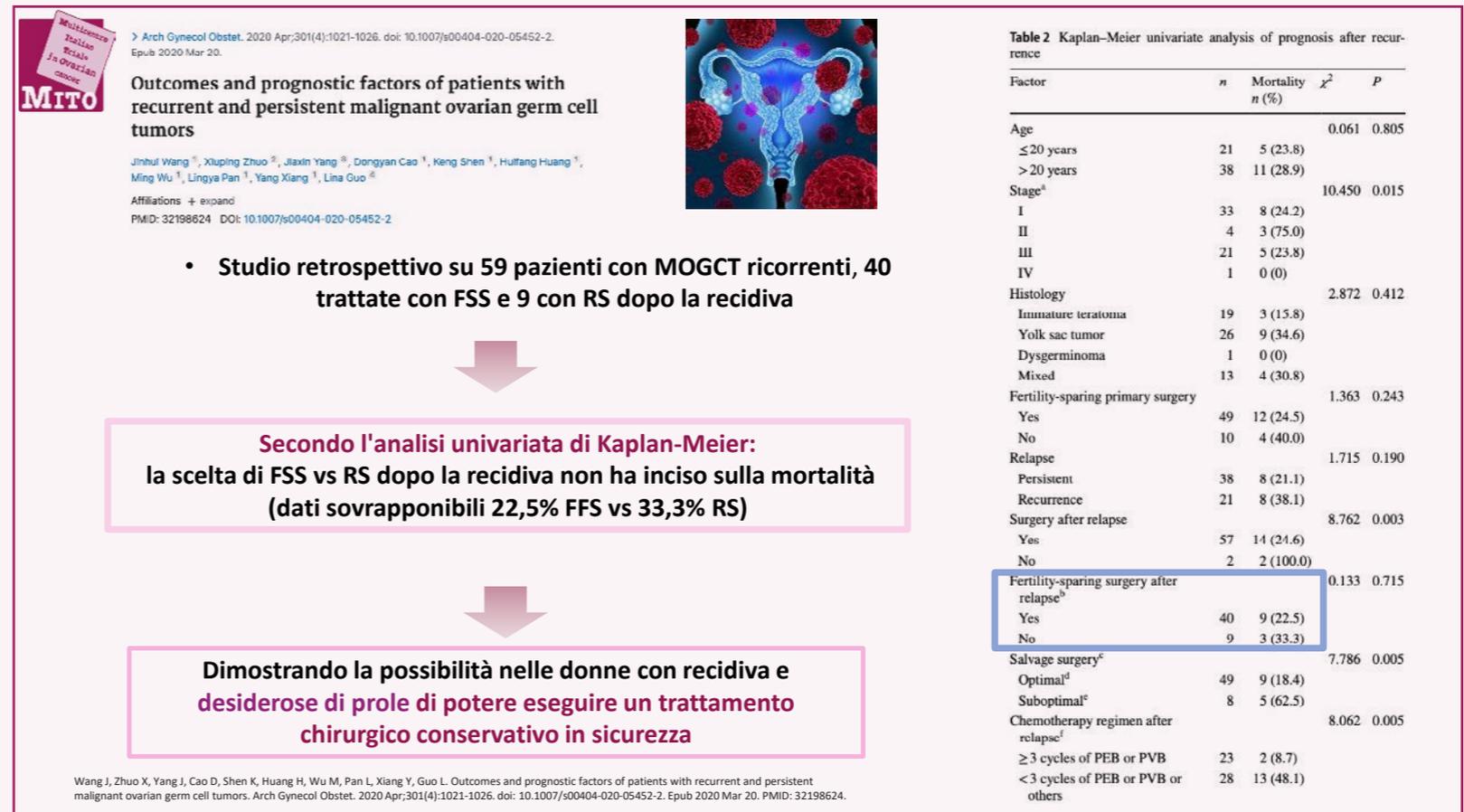


Figura 5.

diva, ha dimostrato che la scelta del tipo di trattamento chirurgico dopo la recidiva non ha inciso sulla mortalità (22,5% con la FSS contro 33,3% con la chirurgia radicale), dimostrando la possibilità per le donne con tumore recidivato e desiderose di prole di poter eseguire un trattamento chirurgico conservativo in sicurezza (**figura 5**).

In conclusione

Nelle donne con tumori a cellule germinali, l'FSS deve essere raccomandata sia negli stadi iniziali sia in quelli stadi avanzati (incluse le localizzazioni bilaterali). Infatti, gli outcome oncologici e riproduttivi riportati in letteratura per le pazienti sottoposte a FSS sono rassicuranti e incoraggianti.

Le nuove indicazioni alla terapia adiuvante nei tumori germinali in stadio I prevedono che la stretta sorveglianza possa essere un'alternativa alla chemioterapia, ma la stadiazione

completa in questi casi è mandatoria, assieme alla compliance della paziente e a un follow-up serrato e prolungato.

Le pazienti che recidivano devono ricevere un trattamento chirurgico e sistemico. Nelle pazienti in recidiva che non hanno effettuato la prima linea deve essere sempre eseguita la chemioterapia a base di platino, riservando le alte dosi ai casi resistenti. Sul fronte chirurgico, può essere proposto un trattamento conservativo anche nei casi di recidiva nelle donne desiderose di prole mediante l'ideazione di un management personalizzato e un *counseling* dettagliato con la paziente.



I tumori dello stroma e dei cordoni sessuali

Tratto dalla relazione di **Margherita Turinetti**
AOU Mauriziano, Università degli Studi di Torino

I tumori dello stroma e dei cordoni sessuali (SCST) sono neoplasie rare che originano dal tessuto di sostegno dell'ovaio. Rappresentano circa il 7% delle diagnosi di carcinoma ovarico e costituiscono un gruppo molto eterogeneo (**figura 1**), con una capacità variabile di produrre quantità significative di ormoni sessuali, ma spesso (66% dei casi) endocrinologicamente attivi.

Non sono specifici di una particolare fascia di età, ma l'età media alla diagnosi è più bassa rispetto a quella dei tumori ovarici epiteliali. Inoltre, tendono più facilmente a presentarsi come monolaterali.

L'SCST più frequente è il tumore a cellule della granulosa. Nel 5% dei casi viene diagnosticato in donne giovani, nelle quali ha generalmente una buona prognosi. Nei casi rimanenti, si sviluppa per lo più in donne in età perimenopausale, fra i 50 e i 55 anni, e progredisce lentamente, ma può dare recidive tardive. Inoltre, data la loro associazione con l'equilibrio ormonale sessuale, può esserci la presenza di anomalie a livello uterino che variano dalla iperplasia fino a un franco adenocarcinoma.

Un SCST estremamente raro è, invece, il tumore a cellule di Sertoli-Leydig, che rappresenta solo lo 0,05% delle neoplasie ovariche. Tipicamente si manifesta

nelle donne giovani e nell'80% dei casi si caratterizza per i segni clinici dell'iperandrogenismo (irsutismo, perdita di capelli, amenorrea od oligomenorrea). Inoltre, ne esistono diverse varianti: ben differenziato, con differenziazione intermedia, scarsamente differenziato e retiforme. Data la giovane età alla diagnosi, il tema della preservazione della fertilità è importante e i dati indicano che le pazienti sottoposte a chirurgia conservativa (*Fertility Sparing Surgery*, FSS) hanno in genere una buona prognosi.

Quale è il ruolo dei vari biomarcatori nei tumori dello stroma?

I due tipi di tumori sopra citati presentano specifiche mutazioni che li identificano: nel tumore a cellule della granulosa

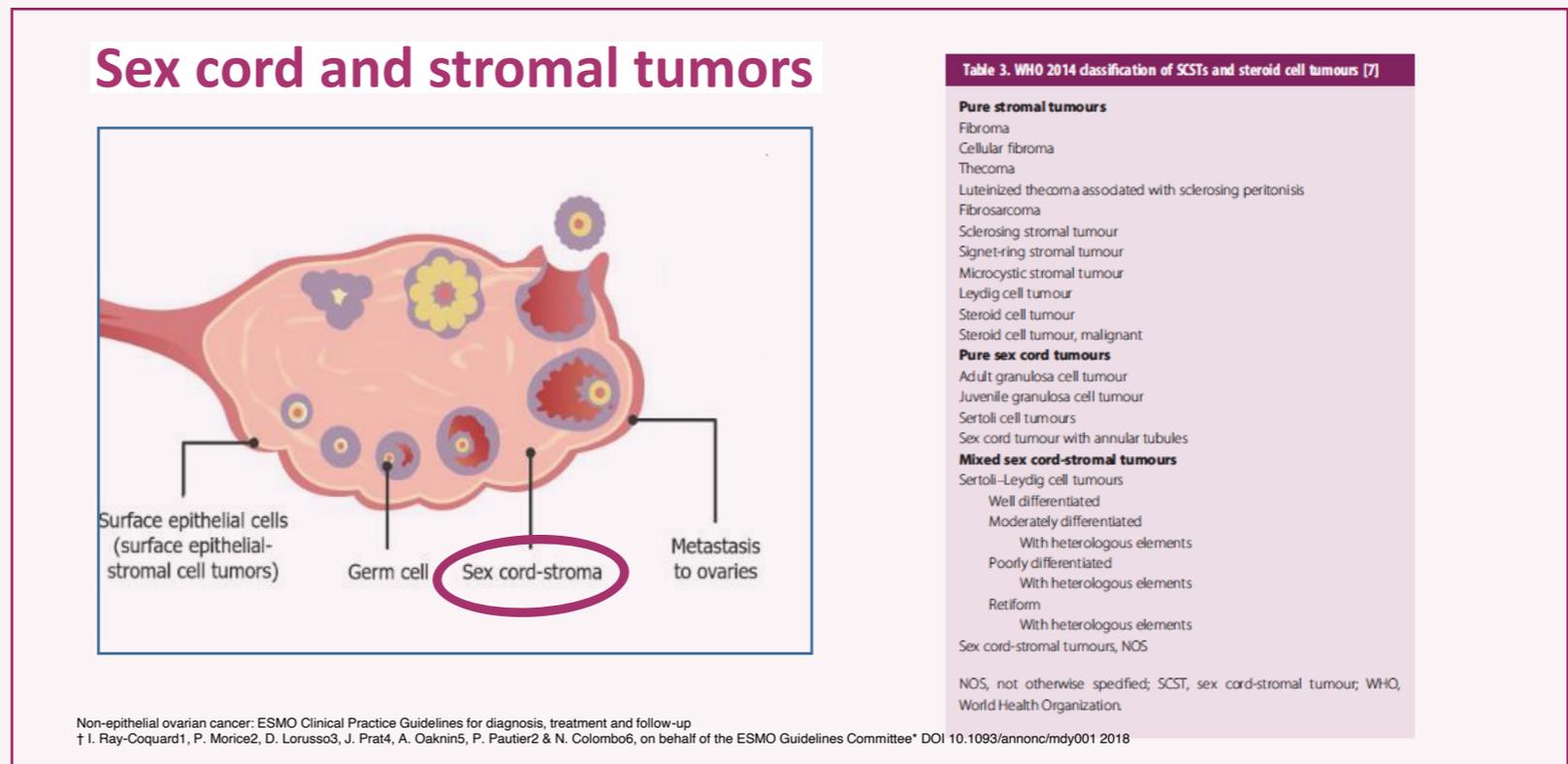


Figura 1. I tumori stromali e del cordone sessuale.



una mutazione del gene FOXL2, che probabilmente è una mutazione *driver*, e nel tumore a cellule di Sertoli-Leydig una mutazione del gene DICER1.

Per quanto riguarda la mutazione di FOXL2, è talmente frequente nel tumore a cellule della granulosa (fino al 95% dei casi) da rappresentare, innanzitutto, un marcatore diagnostico molto importante per l'anatomo-patologo.

Inoltre, sono stati condotti due studi che sembrano indicare un ruolo come marcatore della mutazione di FOXL2 che va al di là di quello semplicemente diagnostico e potrebbe consentire, invece, il monitoraggio della malattia. Nel primo (A. Färkkilä et al., 2017), gli autori hanno ricercato la presenza della mutazione 402C>G di FOXL2 mediante biopsia liquida nel DNA tumorale circolante (ctDNA) di pazienti adulte con tumori a cellule della granulosa sia primari sia recidivati, evidenziando una correlazione significativa fra la presenza di tale mutazione e la grandezza del tumore: 13,5 cm contro 7,5 cm (P = 0,003). Nel secondo lavoro (J.W.

Groeneweg et al., 2021) è stata riscontrata, invece, la presenza del gene FOXL2 mutato nel ctDNA del 78,6% delle pazienti analizzate con tumori a cellule della granulosa che presentavano una mutazione confermata di FOXL2 e si è visto che, nella maggioranza dei casi, i livelli di tale ctDNA correlavano strettamente sia con la progressione della malattia sia con la risposta al trattamento (**figura 2**).

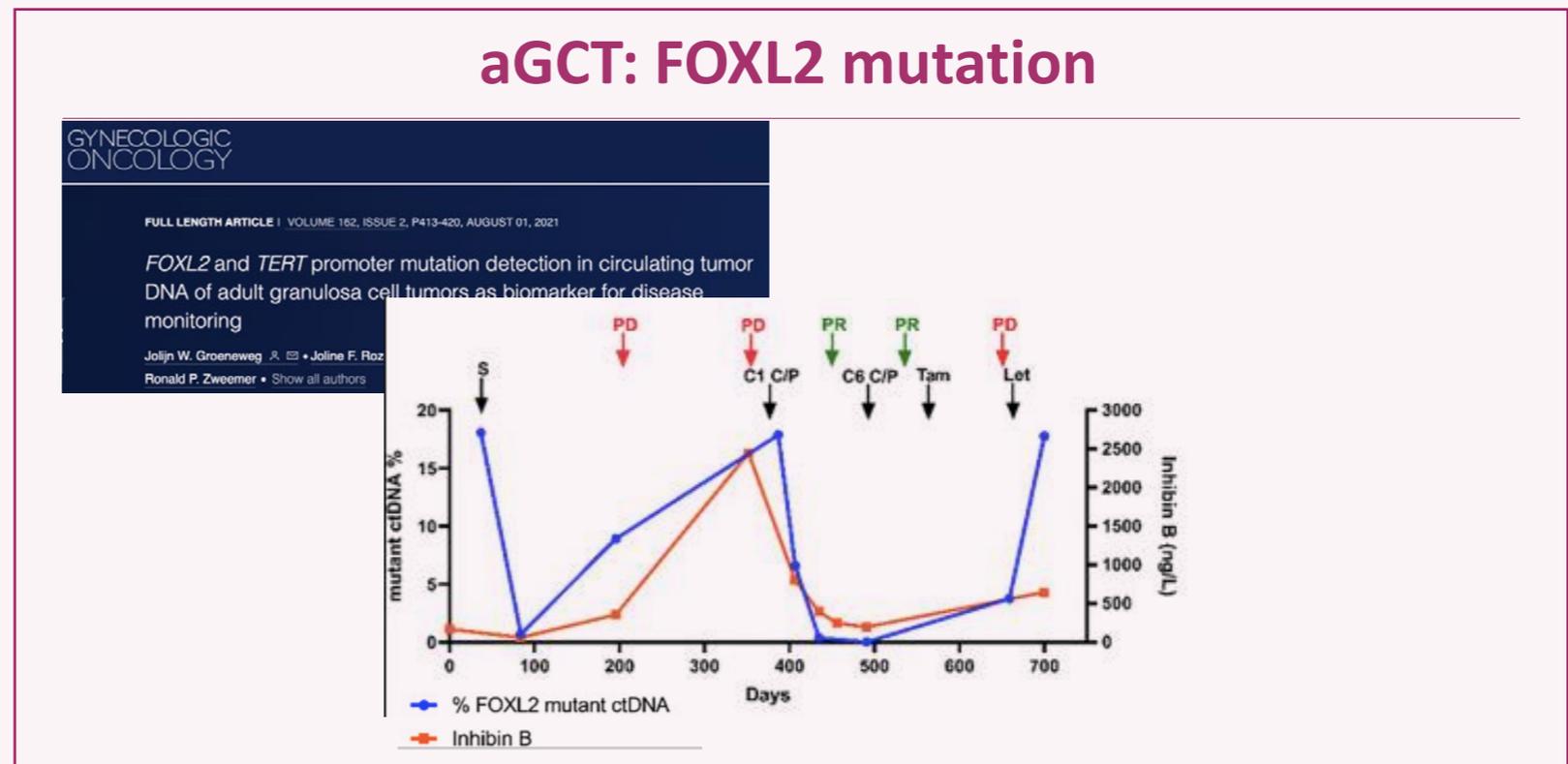


Figura 2. Ruolo della mutazione di FOXL2 nel tumore a cellule della granulosa.

Nelle pazienti con tumore a cellule di Sertoli-Leydig, la mutazione di DICER1 è presente in circa il 50% dei casi e non va considerata pertanto un marcatore diagnostico classico, ma la sua positività nel test germinale potrebbe essere indice della presenza della sindrome DICER1 e dunque rendere opportuna la ricerca della mutazione anche nel nucleo familiare.

Più che per la diagnosi, la mutazione di DICER1 sembra essere più utile e interessante come marcatore prognostico, come suggerito da uno studio del gruppo GINECO [T. Goulvent et al., 2015], in quanto la sua presenza sembra essere correlata a una prognosi peggiore (**figura 3**). Infatti, tende a essere presente soprattutto in tumori con componenti retiforme o eterologa o sdifferenziata, che hanno una prognosi peggiore, e le pazienti DICER1-mutate presentano, in effetti, tassi di recidiva superiori.

Per quanto riguarda i marcatori sierologici 'classici', il Ca125 e l'HE4 sono quelli tradizionalmente utilizzati per il tumore ovarico epiteliale, mentre l'inibina B e l'AMH sono caratteristici dei tumori stromali e l'hCG e l'alfa-fetoproteina dei tumori germinali.

La valutazione del Ca125, in particolare, è una componente imprescindibile del *work-up* diagnostico di una massa pelvica sospetta. Per quanto riguarda il tumore a cellule della granulosa, i dati di letteratura sono piuttosto variabili e riportano un aumento dei livelli di Ca125 in una percentuale di casi che va dal 25 al 50%. Un'ampia analisi retrospettiva pubblicata nel 2019, su 1156 pazienti adulte con tumore a cellule della granulosa in stadio I, ha evidenziato, tuttavia, una correlazione fra aumento del Ca125 e una prognosi

peggiore [HR 1,80; IC al 95% 1,15-2,82; P = 0,01]. L'HE4, invece, è un marcatore più affidabile e specifico del Ca125 per il tumore ovarico epiteliale, ma i suoi livelli possono essere influenzati dal fumo, dall'età e, soprattutto, dalla funzionalità renale; tuttavia, non è indicativo per il tumore della granulosa, e quindi non è utilizzato come marcatore diagnostico per questa neoplasia.

L'inibina B, invece, è un marcatore ampiamente validato per il tumore a cellule della granulosa, in grado di differenziare bene fra l'origine stromale e quella epiteliale, tenendo conto del fatto, però, che tende a essere elevato anche nei tumori mucinosi. L'AMH è un marcatore più recente, sul quale ci sono meno dati in letteratura. È molto specifico per la granulosa, perché viene espresso già dalle cellule della granulosa sane; livelli sierici di AMH aumentati rappresentano sicuramente un marcatore molto specifico e anche molto sensibile di progressione e poi recidiva di questo tumore, tanto che le pazienti a volte mostrano un rialzo dell'AMH mesi - in alcuni casi rari

Sertoli-Leydig tumors: DICER1 mutation

Histopathology

Original Article

DICER1 and *FOXL2* mutations in ovarian sex cord–stromal tumours: a GINECO Group study

Thibault Goulvent, Isabelle Ray-Coquard, Stéphane Borel, Véronique Haddad, Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Marie-Cecile Vacher-Lavenu, Eric Pujade-Laurraine, Ariel Savina, Denis Maillet, Germain Gillet, Isabelle Treilleux ✉ Ruth Rimokh ✉ ... See fewer authors ^

Table 3. Hormonal status of Sertoli-Leydig cell tumours (SLCTs)

SLCT	<i>DICER1</i> -mutated SLCTs/total cases studied (%)	<i>DICER1</i> -non-mutated SLCTs/total cases studied (%)
ER+	6/6 (100)	6/13 (46)
PR+	6/6 (100)	12/13 (92)

ER, oestrogen receptor; PR, progesterone receptor.

- DICER1* mutation is associated with retiform component and/or heterologous component
- DICER1* mut patients had higher rates of relapses
- Mean age at diagnosis was lower
- DICER1* mut SLCTs were more frequently H+

In contrast to *FOXL2* mutation in aGCT, *DICER1* mutations in SLCT might be more useful for prognosis than for diagnosis.

Figura 3.

addirittura anni – prima dell'effettiva recidiva. Il trattamento di una recidiva solo 'biochimica' non è assolutamente indicato nel tumore dell'ovaio; tuttavia, in un tumore come quello a cellule della granulosa, nel quale un *debulking* ottimale è fondamentale, essere più precoci possibile nell'identificare una sospetta recidiva è sicuramente importante.

Dunque, nel *work-up* diagnostico del tumore a cellule della granulosa tutti i marcatori citati hanno una loro dignità e devono essere utilizzati. Per quanto riguarda il Ca125 e l'EH4, una volta posta la diagnosi sono relativamente meno utili per rilevare una recidiva. Per il follow-up, l'inibina B rappresenta il miglior marcatore singolo, mentre non è ancora del tutto chiaro se l'integrazione di marcatori multipli aumenti la sensibilità, perché i dati dei vari studi al momento sono abbastanza contrastanti (**figura 4**).

Anche nel caso del tumore a cellule di Sertoli-Leydig l'inibina B e l'AMH sono marcatori diagnostici fondamentali, ma a questi va aggiunta la ricerca dei marcatori ormonali (17-OH progesterone, androstenedione, 17-OH pregnenolone e DHEA), perché l'80% dei casi presenta una forma di virilizzazione. Questo genere di informazione serve a scopo non tanto diagnostico, quanto clinico, perché l'eventuale presenza di un'iperproduzione di ormoni sessuali deve essere nota e gestita.

Quale è il ruolo della chemioterapia nel setting adiuvante e in quello della recidiva nei tumori stromali?

Nel tumore a cellule della granulosa dell'adulto in stadio iniziale, la chirurgia è il caposaldo del trattamento ed è sufficiente, in quanto tutti gli ultimi dati di letteratura indicano un'as-

senza di beneficio della chemioterapia adiuvante, che dunque non è indicata in questo setting.

Per quanto riguarda, invece il tumore in stadio avanzato, la chirurgia resta fondamentale e in questo caso la chemioterapia è raccomandata. Come regime chemioterapico le linee guida ESMO indicano almeno quattro cicli di polichemioterapia con bleomicina, etoposide e cisplatino (regime BEP) o con cisplatino, etoposide e ifosfamida (regime PEI).

Nel tumore in recidiva, la resezione chirurgica, se fattibile, dovrebbe essere presa in considerazione. In questo setting, i tassi di risposta alla chemioterapia sono abbastanza buoni (63-80%), ma nonostante ciò la prognosi è sfavorevole.

Markers, what role?

Sensitivities and specificities of markers and marker combinations.

	AGCT vs EOC n = 73		AGCT vs ENDO n = 76		AGCT WD vs DF n = 135	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
HE4	97	84	3	100	97	5
Ca125	75	97	75	48	25	96
Inhibin B	92	100	92	98	92	98
AMH	100	83	83	95	83	92
InhB and HE4	92	100	92	98	92	98
InhB and CA125	100	97	92	98	92	98
InhB and AMH	100	100	100	93	100	92
InhB, HE4 and CA125	100	100	92	98	92	98
InhB, HE4 and AMH	100	100	100	93	100	92
InhB, CA125, and AMH	100	100	100	95	100	92

- ✓ During the diagnostic workup, **Inhibin B + AMH** differentiate GCT from EOC and ENDO with increased accuracy
- ✓ **Ca125** and **HE4** are useful in diagnostic workup but do not relate to relapse
- ✓ **Inhibin B** is the best single marker for follow-up
- ✓ Integration of multiple markers increases sensitivity? Data is clear on diagnosis but conflicting regarding follow up ^{6, 7}

⁶ Haltia et al: Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors
⁷ Faarkila et al The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors—A comparative study with inhibin B

Figura 4.

Nel tumore a cellule di Sertoli-Leydig in stadio iniziale, invece, la chemioterapia adiuvante è suggerita a partire dallo stadio IA, specie in presenza di fattori di rischio come la componente retiforme o la sdifferenziazione (G3) (**figura 5**).

Nel caso di questa neoplasia, il 20% delle pazienti finisce per sviluppare una recidiva, nel 95% dei casi entro 5 anni. Nel setting della malattia recidivata non esiste uno standard di terapia e si cerca tendenzialmente di integrare la chirurgia, la chemioterapia ed eventualmente la radioterapia, ma, nonostante questo trattamento, la prognosi di queste pazienti è decisamente deludente.

Alcuni studi, fra cui il più importante è il PARAGON/ANZGOG 0903 (S.N. Banerjee et al., 2021), mostrano che anche la terapia endocrina potrebbe offrire un certo beneficio nelle pazienti con tumore a cellule della granulosa, per le quali può essere eventualmente presa in considerazione. Nello studio PARA-

GON, che ha coinvolto 41 donne con tumore a cellule della granulosa ricorrente/metastatico con recettori ormonali positivi ed è il primo studio prospettico sull'uso della terapia endocrina in questo tumore, dopo 12 settimane di follow-up la stragrande maggioranza delle pazienti valutabili, il 76,3%, ha raggiunto una stabilità di malattia, ma non una risposta al trattamento, e solo una paziente (il 2,6%) ha ottenuto una risposta parziale.

L'anti-angiogenico bevacizumab, invece, è stato valutato nello studio ALIENOR (I. Ray Coquard et al., 2020), il primo trial randomizzato che ha consacrato il paclitaxel settimanale come possibile standard per la terapia di seconda linea nella paziente platino-resistente, ma ha anche comparato il paclitaxel con paclitaxel più bevacizumab. Nel braccio trattato con la combinazione, il tasso di risposta complessivo (ORR) è risultato quasi doppio (44%) rispetto a quello riscontrato nel braccio assegnato al solo taxolo (25%), ma questa differenza non si è tradotta in un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione

(PFS); i tassi di PFS a 6 mesi, infatti, sono risultati rispettivamente del 72% contro 78% (**figura 6**). Ad oggi, quindi, bevacizumab non ha oggettivamente un'indicazione particolare in questi tumori.

Qual è il ruolo della *Fertility Sparing Surgery* nel tumore a cellule della granulosa?

Il tumore a cellule della granulosa colpisce in genere donne giovani, per le quali il tema della preservazione della fertilità è di grande importanza. Molti studi indicano che se le pazienti vengono sottoposte a una FSS, anziché un *debulking* generalizzato o a un'isterectomia, hanno una qualità di vita decisamente migliore,

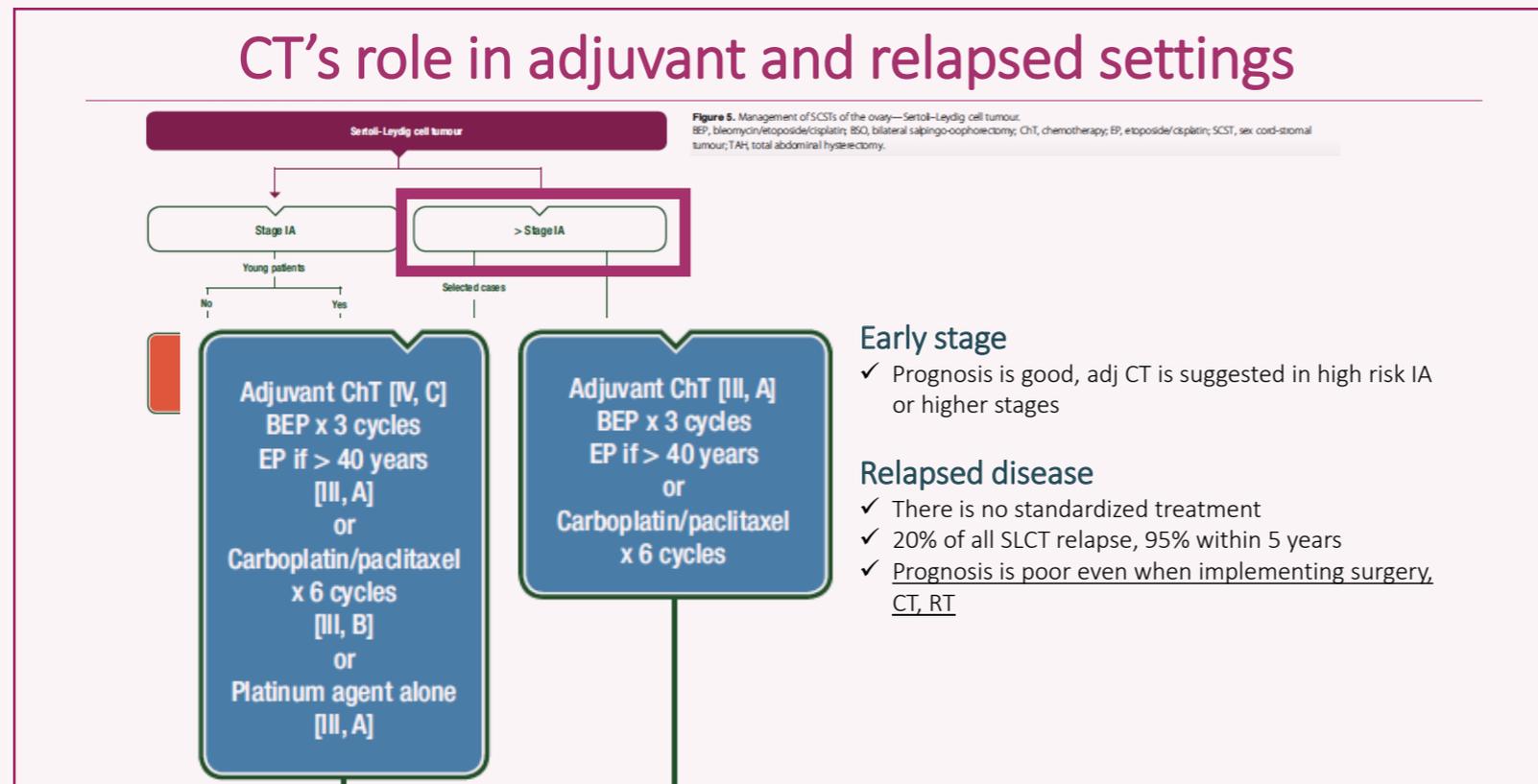
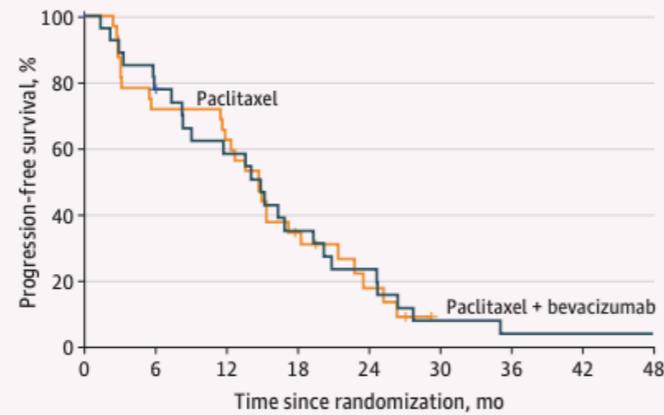


Figura 5. Ruolo della chemioterapia nel tumore a cellule di Sertoli-Leydig.

CT's role in adjuvant and relapsed settings

Antiangiogenic therapy and non-platinum based CT

A Progression-free survival



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Paclitaxel	32	23	20	10	4	0			
Paclitaxel + bevacizumab	28	21	15	9	6	2	1	1	1

- 1st randomized trial that establishes weekly paclitaxel as standard-of-care therapy after platinum-based therapy in this setting
- Kaplan-Meier 6-month PFS rates were 72% (95% CI, 53%-84%) vs 53% (95% CI, 57%-89%)
- ORR was 44% in the combination arm vs 25% in the paclitaxel
- Paclitaxel can be considered as an option for relapsed GCT
- The better ORR did not translate into a better PFS for the combination therapy

Figura 6. Lo studio ALIENOR.

Fertility sparing surgery (FSS) in granulosa tumors

- GTs generally affect young women; therefore fertility preservation is a critical issue

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

The effect of fertility-sparing surgery on sexuality and global quality of life in women with malignant ovarian germ cell and sex cord stromal tumors: an analysis of the CORSETT database of the AGO study group

Annette Hasenburg¹ · Hellmut Plett² · Bernhard Krämer³ · Elena Braicu⁴ · Bastian Czogalla⁵ · Michaela Bossart⁶ · Susanne Slinger^{7,12} · Doris Mayr⁸ · Annette Staebler⁹ · Andreas du Bois² · Stefan Komoss³ · Theresa Link¹⁰ · Alexander Burges⁵ · Florian Heltz² · Jacqueline Keul³ · Fabian Trillsch⁵ · Philipp Harter² · Pauline Wimberger¹⁰ · Paul Buderath¹¹ · Maximilian Klar⁶

Received: 12 December 2020 / Accepted: 23 February 2021 / Published online: 21 July 2021

106 patients with SCST and 46 with MOGCT were included
Women with fertility-conserving treatment reported a significantly better global QoL
 Fertility preserving approaches should be offered to every patient, when oncologically acceptable

Figura 7. Ruolo della FSS nelle pazienti con tumori stromali e del cordone sessuale.

anche in virtù del fatto che possono poi portare avanti un progetto familiare, se lo desiderano. Fra questi vi è, ad esempio, un'analisi del database CORSETT (A. Hasenburg et al., 2021) che ha coinvolto 106 pazienti con tumori stromali e del cordo-

ne sessuale, concludendo che a ogni paziente dovrebbe essere proposto un approccio *fertility-sparing*, se accettabile dal punto di vista oncologico (**figura 7**).

Per quanto riguarda la tipologia di intervento, mentre nel caso di diagnosi di un tumore di Sertoli-Leydig o della granulosa giovanile in stadio iniziale è accettabile considerare una cistectomia, in presenza di un tumore della granulosa dell'adulto va preferita la salpingo-ooforectomia monolaterale; lo studio retrospettivo MITO-9 ha difatti mostrato una sopravvivenza libera da malattia (DFS) significativamente peggiore nel caso di sola cistectomia.

Il ricorso alla FSS è ammesso senza dubbio nei tumori in stadio IA e IB, mentre è ancora controverso negli stadi dall'IC in avanti e va discusso con grande attenzione in un centro di eccellenza. Per potersi permettere di offrire alla paziente una FSS, quindi, è di fondamentale importanza una stadiazione chirurgica corretta. Nella paziente in recidiva, invece, va eseguito senza dubbio il *debulking*.

Anche nei tumori stromali e del cordone sessuale, così come in altri tumori rari dell'ovaio, i dati sui tassi di gravidanza e di nascite nelle donne sottoposte a FSS sono molto incoraggianti, a conferma di come questo approccio possa essere un'opzione valida da offrire alla paziente.

I tumori ovarici sierosi di basso grado

Tratto dalla relazione di **Lucia Musacchio**

Fondazione Policlinico Universitario 'A. Gemelli' – IRCCS, Roma

I tumori ovarici sierosi di basso grado (*Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma*, LGSOC) sono una neoplasia rara: costituiscono, infatti, il 2% di tutti i tumori ovarici epiteliali e il 5% dei tumori sierosi. L'età mediana di insorgenza è leggermente più bassa rispetto ai tumori di alto grado: tendono, infatti, a insorgere intorno ai 43-47 anni.

Inoltre, sono storicamente definiti tumori relativamente chemio-resistenti, avendo una minore chemio-responsività, con tassi di risposta alla terapia di prima linea compresi fra il 4% e il 23%. Tuttavia, essendo tumori a crescita lenta, con decorso più indolente, la sopravvivenza globale (OS) è comunque di gran lunga superiore a quella dei tumori di alto grado.

Dal punto di vista del profilo recettoriale e delle alterazioni molecolari, la maggior parte di questi tumori esprime sia i recettori degli estrogeni sia quelli per il progesterone e in una buona percentuale di casi sono presenti anche alterazioni a carico del *pathway* della MAP-chinasi.

Qual è il ruolo della terapia ormonale come mantenimento per gli stadi precoci e avanzati?

Nel 2017 il gruppo dell'MD Anderson Cancer Center di Houston ha pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology (JCO)* i risultati di un'analisi retrospettiva che includeva anche una piccolissima corte prospettica (**figura 1**). Lo studio, che aveva come obiettivo valutare se ci fosse uno spazio per la terapia ormonale di mantenimento dopo la chemioterapia, ha incluso un totale di 203 pazienti in stadio dal II al IV, che erano state sottoposte

a una chirurgia citoreducente primaria e a una prima linea di chemioterapia a base di platino. Di queste, 133 erano state avviate successivamente a un percorso di osservazione, mentre le 70 rimanenti erano state trattate con una terapia ormonale di mantenimento, rappresentata nella maggior parte dei casi (54%) dall'inibitore dell'aromatasi letrozolo.

L'analisi condotta sulla popolazione complessiva ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo di sopravvivenza libera da progressione (PFS), ma non di OS, per il gruppo trattato con la terapia ormonale rispetto a quello sot-

HT as maintenance in early and advanced LGSOC

Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum

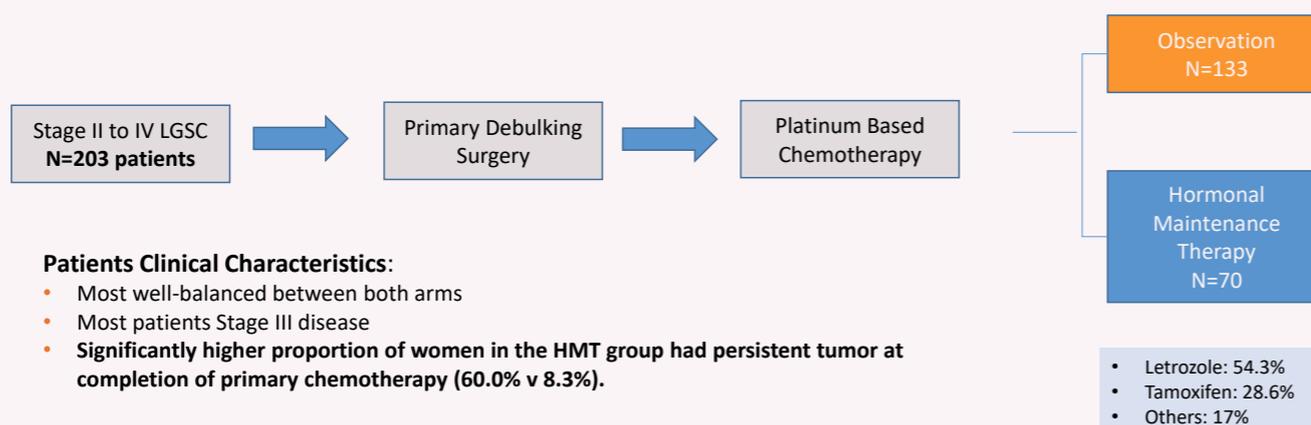


Figura 1.

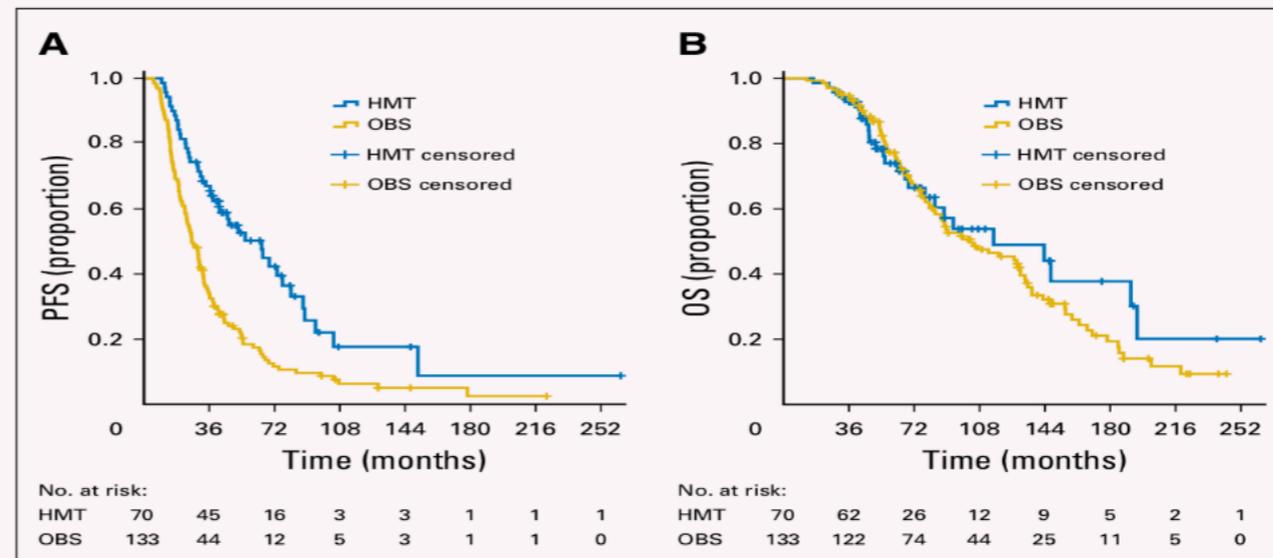
toposto alla sola osservazione (**figura 2**). La PFS mediana è risultata, infatti, di 64,9 mesi per il gruppo che ha effettuato il mantenimento con la terapia endocrina contro 26,4 mesi per il gruppo di confronto ($P < 0,001$), mentre l'OS mediana è risultata rispettivamente di 115,7 mesi contro 102,7 mesi ($P = 0,42$).

Benché questi risultati derivino da un'analisi retrospettiva, e quindi non siano stati validati prospetticamente in uno studio randomizzato, hanno comunque influenzato la pratica clinica. Le linee guida sia AIOM sia NCCN consigliano, ma non raccomandano, di prendere in considerazione la terapia ormonale di mantenimento dopo una terapia di prima linea a base di platino in tutti gli stadi dal II al IV, soprattutto per le pazienti che esprimono i recettori ormonali.

Nonostante siano disponibili dati (pochi, per la verità, e di tipo retrospettivo) sulla terapia ormonale di mantenimento sui tumori sierosi di basso grado in stadi avanzati, mancano completamente dati su quelli in stadi precoci. Ad oggi non si sa ancora con certezza se, per esempio, una paziente con un tumore in stadio I-C3 che ha effettuato una prima linea a base di platino possa beneficiare dell'ormonoterapia di mantenimento. In realtà, mancano dati anche per lo stadio II di malattia, benché in questo setting sia consigliato un trattamento ormonale di mantenimento. Infatti, nello studio so-



HT as maintenance in early and advanced LGSOC



- **Median PFS** for the OBS group was **26.4 months** (95% CI, 21.8 to 31.0), compared with **64.9 months** (95% CI, 43.5 to 86.3) for the HMT group ($P < 0.001$)
- **No statistically significant difference in OS** was observed between the OBS and HMT groups (102.7 v 115.7 months; $P = .42$) in the entire group

Gershenson DM, et al. J Clin Oncol.2017.

Figura 2.

pra citato pubblicato sul *JCO* nel 2017, il braccio trattato con l'ormonoterapia includeva un'unica paziente con un tumore in stadio iniziale (stadio II).

Considerando il fatto che questi tumori esprimono frequentemente i recettori ormonali e sono relativamente chemio-resistenti, è stata avanzata l'ipotesi che l'ormonoterapia si potesse inserire in un setting adiuvante non come trattamento di mantenimento, bensì come trattamento attivo. I primi dati al riguardo (A.N. Fader et al., 2017) e derivano da una piccola casistica (27 pazienti) che aveva incluso soprattutto casi in stadi avanzati, ma anche due in stadio precoce II (**figura 3**). Tutte le pazienti erano state sottoposte a una chirurgia primaria citoreducente con residuo di tumore post-intervento pari a zero (R0), quindi ottimale, e successivamente avevano effettuato l'ormonoterapia. I risultati dello studio hanno mostrato a 3 anni un tasso di PFS del 79% e un tasso di OS del 96,3%, dati quasi completamente sovrapponibili a quelli del braccio di controllo storico trattato con la sola chemioterapia.

Partendo da questi dati, si sta provando a valutare l'efficacia dell'ormonoterapia adiuvante nelle pazienti con tumori ovarici sierosi di basso grado in stadio precoce e avanzato. In questo filone di ricerca sono attivi, ad oggi, due studi (**figura 4**).

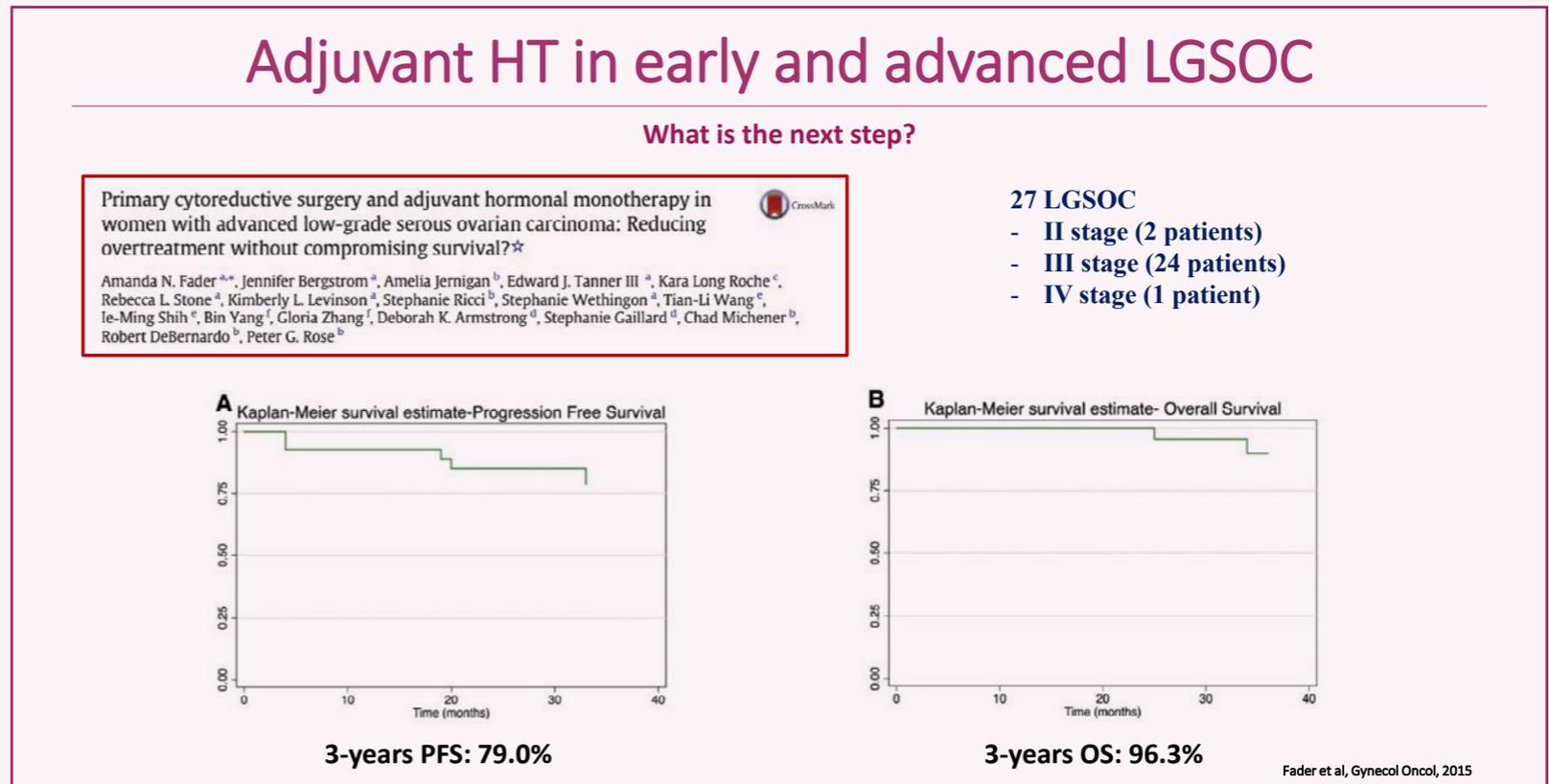


Figura 3.

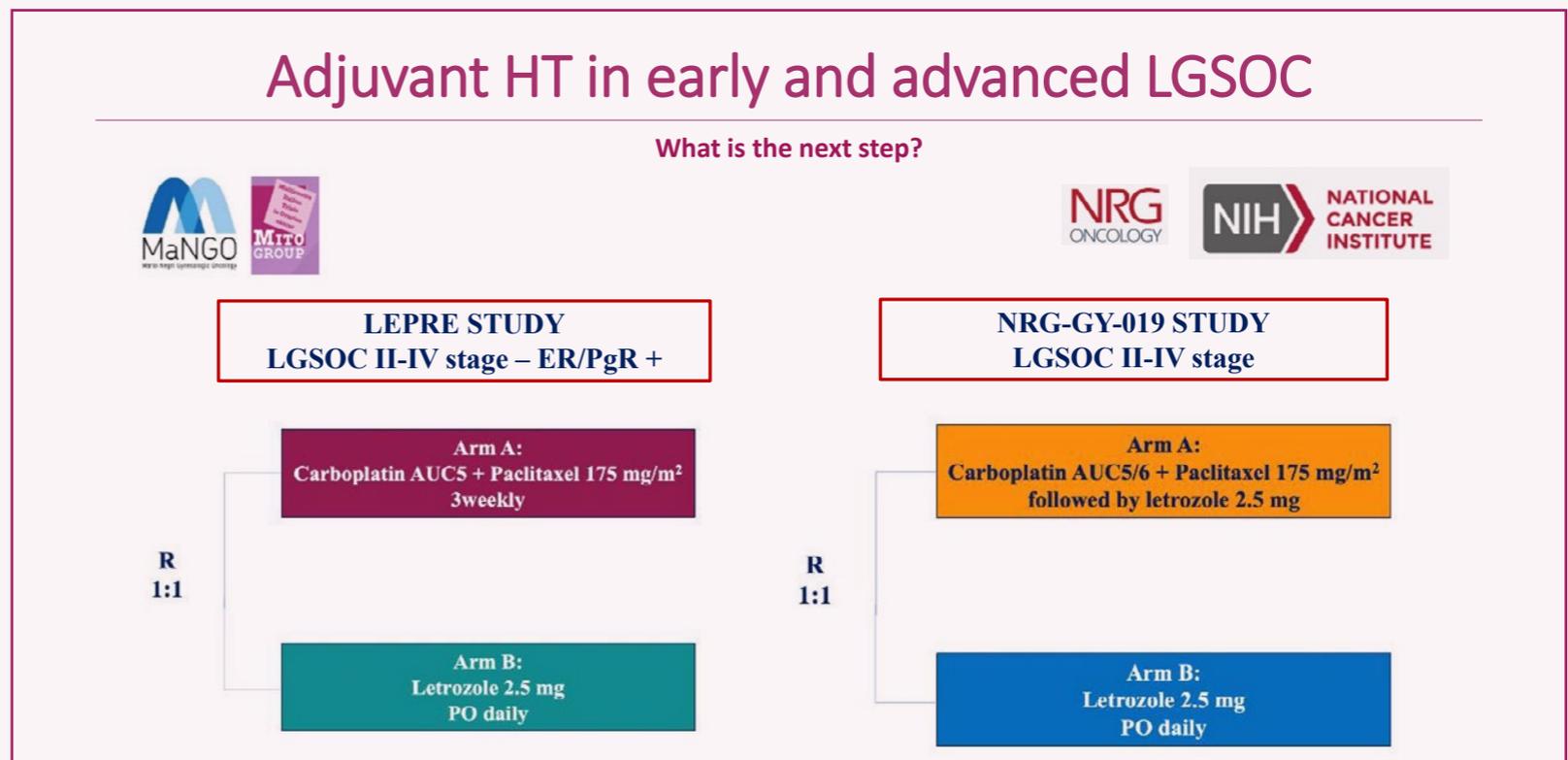


Figura 4. Studi in corso sull'ormonoterapia adiuvante in pazienti con LGSOC: lo studio LEPRE e lo studio NRG-GY-019.



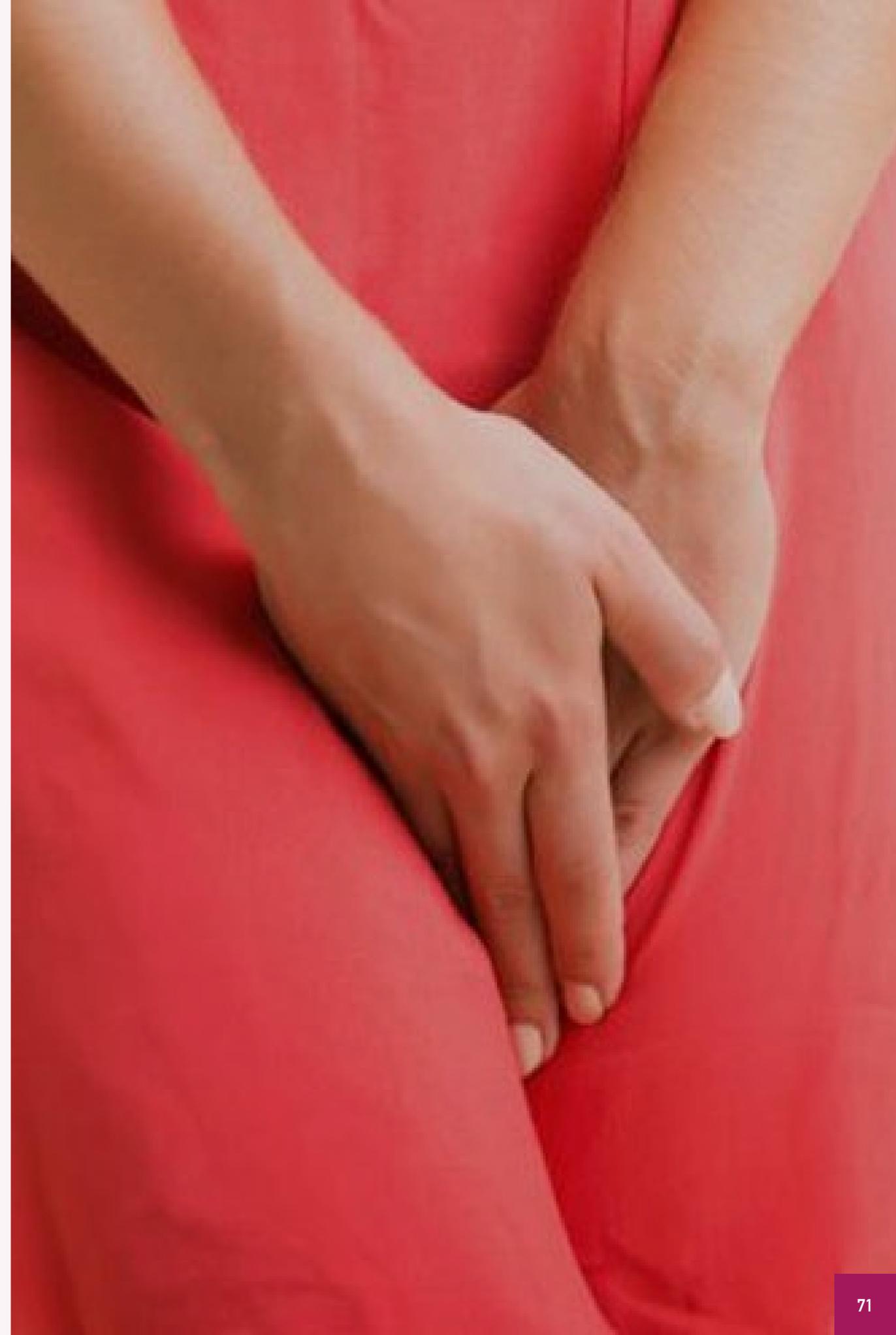
Il primo è lo studio LEPRE, un trial di fase 3 del gruppo MITO-MaNGO che sta arruolando pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado o primitivo del peritoneo in stadio dal II al IV, e con espressione dei recettori degli estrogeni e del progesterone. Le pazienti arruolate saranno randomizzate con rapporto 1:1 a ricevere nel braccio standard (A) la chemioterapia con carboplatino più paclitaxel per 6 cicli oppure nel braccio sperimentale (B) letrozolo 2,5 mg/die come trattamento attivo fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

L'altro studio, al momento in fase di arruolamento, è un trial dell'NRG con un disegno un po' diverso rispetto al LEPRE. Infatti, si stanno arruolando pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado in stadio da II a IV, non selezionate in base all'assetto dei recettori ormonali, che sono assegnate a due bracci sperimentali: il braccio A prevede il trattamento con carboplatino-paclitaxel, seguito poi dal letrozolo di mantenimento, mentre il braccio B prevede il letrozolo come trattamento attivo e somministrato fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

Pazienti con tumore residuo alla chirurgia: qual è il miglior trattamento medico?

In letteratura, attualmente, non esistono quasi dati su quale sia il miglior trattamento medico per una paziente con tumore ovarico sieroso di basso grado che presenti un residuo tumorale dopo la chirurgia.

Una sottoanalisi del sopra citato studio pubblicato sul *JCO* nel 2017, condotta sulle pazienti con un grosso residuo di tumore e che avevano mantenuto una persistenza di malattia durante la prima linea chemioterapica, ha evidenziato come in questo sottogruppo l'ormonoterapia in mantenimento abbia apportato un vantaggio statisticamente significativo non solo di PFS, ma



anche di OS, a differenza di quanto osservato nella popolazione complessiva. In particolare, la PFS mediana è risultata di 38,1 mesi nel gruppo sottoposto all'ormonoterapia contro 15,2 mesi nel gruppo sottoposto alla sola osservazione ($P < 0,001$); inoltre, in questo sottogruppo di donne con grosso residuo tumorale, che rappresentano pazienti ad alto rischio, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 191,3 mesi contro 106,8 mesi ($P = 0,014$).

Nel setting delle pazienti ad alto rischio, che presentano un residuo tumorale post-chirurgia, non si può non considerare il trattamento con bevacizumab. In una sottoanalisi dello studio randomizzato di fase 3 ICON7, infatti, si è evidenziato come l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia standard apporti un vantaggio clinico, seppur formalmente non statisticamente significativo, anche nelle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado di nuova diagnosi (**figura 5**).

Qualche mese fa è stata pubblicata sul *British Journal of Cancer* la casistica del gruppo MITO sulle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado (**figura 6**); si tratta di un registro di 128 pazienti sia in stadi precoci sia in stadi avanzati e di cui sono state valutate le caratteristiche sia cliniche sia molecolari.

Il ruolo del trattamento con bevacizumab in queste pazienti è stato valutato in un'a-

What is the role of Bevacizumab in LGSOC?



Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial

	Clear cell tumours*		Low-stage high-grade tumours		Low-grade serous tumours	
	Standard therapy (n=77)	Bevacizumab (n=82)	Standard therapy (n=75)	Bevacizumab (n=67)	Standard therapy (n=49)	Bevacizumab (n=31)
Follow-up duration (months)	52.5 (29.0-57.5)	50.7 (28.2-57.9)	55.3 (49.1-60.6)	55.4 (51.2-61.6)	50.5 (28.2-55.1)	55.3 (47.9-62.0)
Deaths	20 (26%)	24 (29%)	6 (8%)	9 (13%)	13 (27%)	7 (23%)
Log-rank test p value	p=0.74		p=0.44		p=0.60	
HR (95% CI)	1.09 (0.64-1.88)		1.49 (0.53-4.20)		0.78 (0.31-1.97)	
Non-proportionality p value†	p=0.58		p=0.002		p=0.07	
(Restricted) mean survival time (months, 95% CI)‡	48.0 (43.9-52.2)	47.6 (43.6-51.6)	56.2 (51.5-60.9)	57.5 (55.7-59.4)	50.4 (45.6-55.2)	50.5 (43.9-57.0)
Restricted mean survival time difference (95% CI)	-0.4 (-6.1 to 5.3)		1.3 (-3.7 to 6.4)		0.1 (-7.9 to 8.0)	

Data are median (IQR) or n (%), unless otherwise indicated. HRs, p values, and survival time differences are for differences between the standard therapy and bevacizumab groups. *The clear cell tumour group includes some patients with mixed histology. †Grامsch-Therneau test. ‡Restricted at 5 years.

Table 2: Overall survival in predefined subgroups

Figura 5. Ruolo di bevacizumab nel LGSOC: lo studio ICON7.

Residual tumor at the surgery: what is the best treatment?

Clinical characteristics and molecular aspects of low-grade serous ovarian and peritoneal cancer: a multicenter, observational, retrospective analysis of MITO Group (MITO 22)

Lucia Musacchio³, Daniela Califano², Michele Bartoletti^{1,4}, Laura Arenare⁵, Domenica Lorusso^{5,6}, Nunzia Simona Losko⁷, Gennaro Comio^{8,9}, Stefano Greggi¹⁰, Francesco Raspagliesi¹¹, Giorgio Valabrega¹², Vanda Salutati¹, Camela Pisano¹³, Anna Spina², Daniela Russo², Michele Del Sesto⁷, Vincenzo Canzonieri^{14,15}, Francesco Ferraro¹⁶, Gian Franco Zannoni^{17,18}, Vera Loizzi⁷, Viola Ghizzoni¹, Claudia Casanova¹⁹, Valentina Tuninetti¹², Monika Ducceschi¹¹, Vittoria Del Vecchio⁹, Simona Scalone⁴, Domenico Priolo¹⁸, Francesco Perrone⁵, Giovanni Scambia^{1,6} and Sandro Pignata^{13,15}



Effect of Bevacizumab in advanced low grade serous ovarian cancer: data from the MITO 22 trial
Under Review



	Group CT+Bev (N=30)		Group CT (N=65)		P value
Age, median (IQR)	53.4 (40.4-65.4)	50.6 (44.0-65.7)	54.5 (40.2-64.1)	54.5 (40.2-64.1)	0.650
BMI, median (IQR)	23.2 (21.1-26.0)	23.9 (20.9-26.0)	23.2 (21.5-26.4)	23.2 (21.5-26.4)	0.871
Stage FIGO, n (%)	%		%		0.405
III	28 (93.3)	28 (93.3)	57 (87.7)	57 (87.7)	
IV	2 (6.7)	2 (6.7)	8 (12.3)	8 (12.3)	
ECOG PS, n (%)	%		%		0.095
0	17 (56.7)	17 (56.7)	45 (69.2)	45 (69.2)	
1	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.2)	4 (6.2)	
Missing	13 (43.3)	13 (43.3)	16 (24.6)	16 (24.6)	
Upfront surgery, n (%)	%		%		0.309
PDS	28 (93.3)	28 (93.3)	56 (86.2)	56 (86.2)	
NACT+HDS	2 (6.7)	2 (6.7)	9 (13.8)	9 (13.8)	
Residual Tumor, n (%)	%		%		0.087
0	22 (73.3)	22 (73.3)	35 (53.8)	35 (53.8)	
<1cm	1 (3.3)	1 (3.3)	12 (18.5)	12 (18.5)	
≥1 cm	7 (23.3)	7 (23.3)	18 (27.7)	18 (27.7)	
Chemotherapy, n (%)	%		%		0.454
Carboplatin	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (9.2)	6 (9.2)	
Carboplatin/PLD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	
Carboplatin/Paclitaxel	30 (100.0)	30 (100.0)	58 (89.2)	58 (89.2)	

Figura 6. Casistica del gruppo MITO sulle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado.

nalisi secondaria esplorativa, individuando 30 pazienti trattate in prima linea con la chemioterapia più bevacizumab che sono state comparate con 65 pazienti trattate soltanto con la chemioterapia. Sulla popolazione complessiva è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo nel gruppo trattato con bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia, con una PFS mediana rispettivamente di 47,86 mesi contro 22,63 mesi. Partendo da questo dato, si è deciso di procedere con una sottoanalisi focalizzata sulle pazienti con residuo tumorale post-chirurgia (**figura 7**). In questa sottoanalisi, il vantaggio statisticamente significativo di PFS associato all'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia si è mantenuto anche nel sottogruppo di pazienti con grosso residuo tumorale dopo la chirurgia: la PFS mediana è risultata, infatti, di 32,4 mesi nel gruppo trattato con la combinazione dell'anti-angiogenico più la chemioterapia, a fronte di 10 mesi nel gruppo trattato soltanto con la chemioterapia.

Quindi, la terapia ormonale di mantenimento è vantaggiosa, è lo è anche per le pazienti che presentano un residuo di malattia dopo l'intervento; inoltre, l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia rappresenta un vantaggio sia nella popolazione complessiva sia per le pazienti ad alto rischio, con residuo tumorale dopo la chirurgia. Occorre tenere presente, tuttavia, che si tratta di dati derivanti da due analisi retrospettive, condotte su casistiche molto ristrette.

Quale è la migliore opzione di trattamento da somministrare in prima linea?

Per rispondere a questa domanda, al Policlinico Gemelli è stato intrapreso uno studio retrospettivo, il cui l'obiettivo è valutare quale sia la miglior opzione di trattamento di prima linea per le pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado. Lo studio è ancora in corso e si sta lavorando sull'ampliamento della casistica. Al congresso ESGO, quest'anno, è stata presentata una prima analisi preliminare condotta sulle prime 84 pazienti con tumore in stadio avanzato (III-IV), così distribuite: 39 trattate soltanto con la chemioterapia, 29 trattate con la chemioterapia più bevacizumab e 16 trattate con la chemioterapia più la terapia ormonale. Purtroppo, nessuna delle donne arruolate aveva un grosso residuo tumorale post-chirurgia; pertanto, anche ampliando la casistica, è probabile che non sarà possibile procedere con la sottoanalisi dei risultati in funzione della presenza di residuo di malattia dopo la citori-

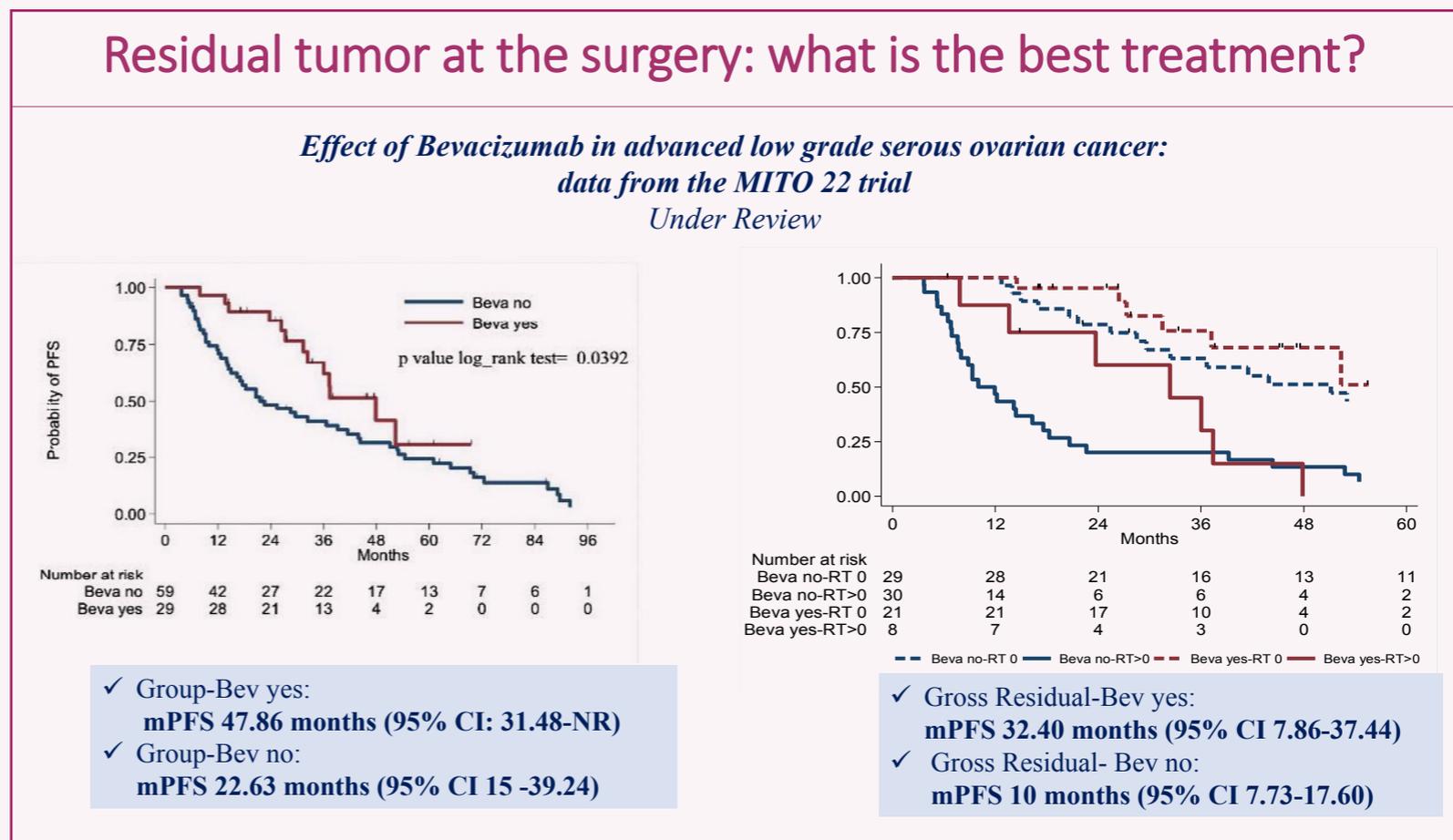


Figura 7. Sottoanalisi dello studio MITO-22: effetto di bevacizumab aggiunto alla chemioterapia nelle pazienti con residuo tumorale dopo la chirurgia.

duzione. Sulla base dei dati preliminari, comunque, lo studio suggerisce che l'ormonoterapia in mantenimento conferisca un vantaggio di sopravvivenza (sia PFS sia OS) statisticamente significativo, rispetto sia alla chemioterapia più bevacizumab sia alla sola chemioterapia (**figura 8**).

C'è spazio per la chirurgia conservativa?

Quando si parla di chirurgia conservativa (*Fertility Sparing Surgery, FSS*) per le pazienti con tumori ovarici sierosi di basso grado, l'obiettivo è, innanzitutto, preservare almeno una parte di un ovaio e l'utero, con il duplice scopo di preservare la funzionalità ovarica e la fertilità, trattandosi anche di pazienti giovani.

I dati presenti in letteratura, purtroppo, derivano solo da studi retrospettivi osservazionali. In più, tali studi sono stati condotti in pazienti o con tutti i tipi di tumori epiteliali o con tumori sierosi (sia alto sia basso grado), ed essendo il tumore di basso grado un sottotipo raro, non è possibile eseguire sottoanalisi.

Una delle ultime metanalisi sull'impiego della FSS nei tumori ovarici epiteliali (E. Bentivegna et al., 2016), che ha incluso un totale di 39 studi per un totale di 1150 pazienti, ha concluso che la FSS può essere eseguita in maniera sicura negli stadi da IA e IC1, così come è raccomandato anche dalle ultime linee guida ESGO ed ESMO del 2019.

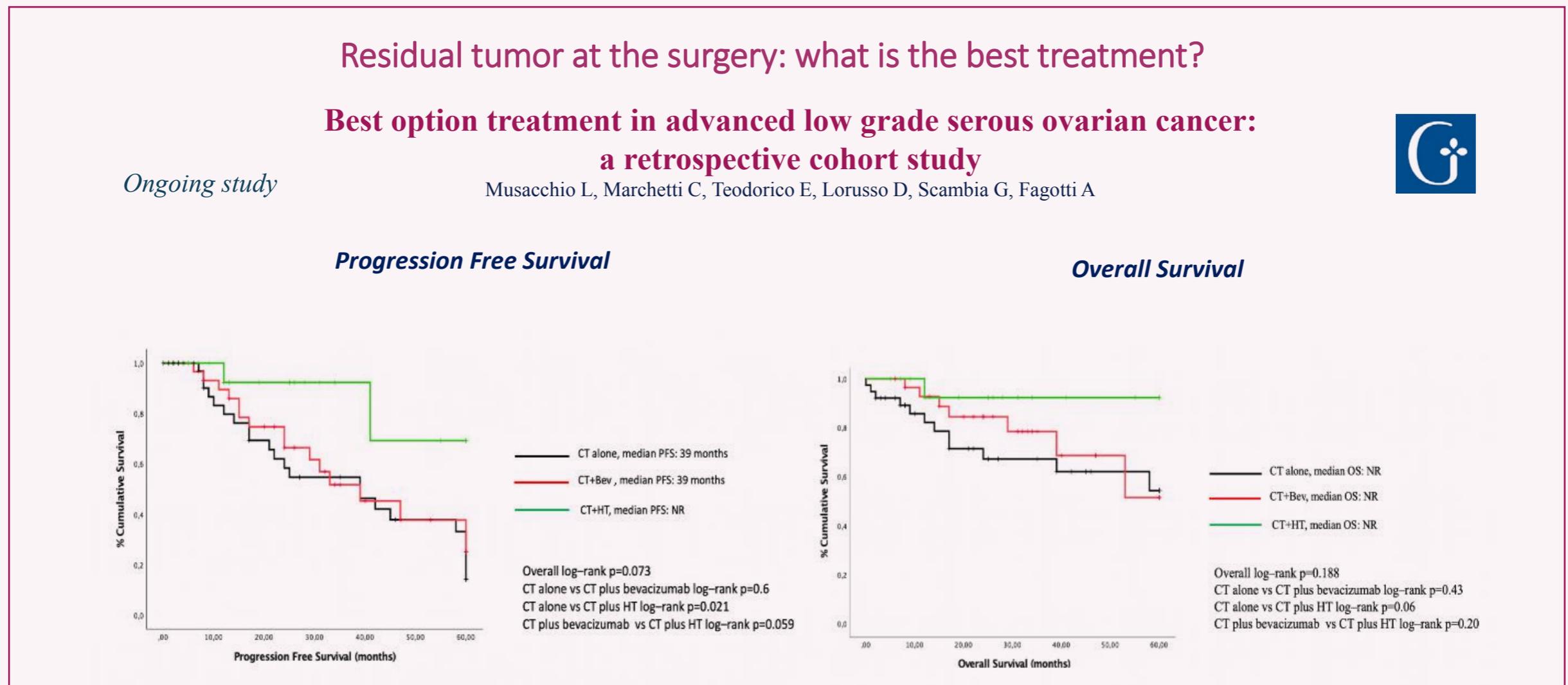


Figura 8. Studio in corso del Policlinico Gemelli.



I tumori rari della vulva

Tratto dalla relazione di **Gennaro Cormio**

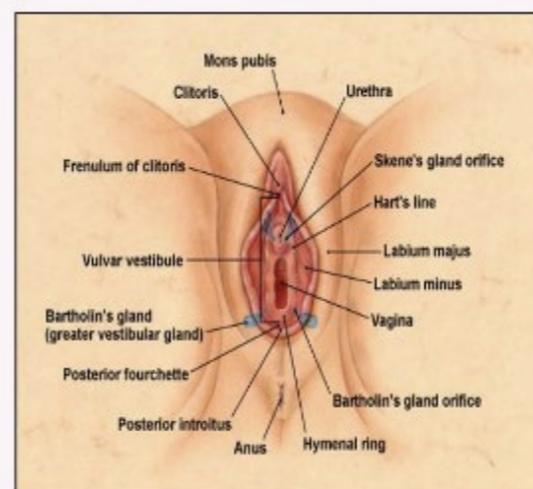
Cattedra di Ginecologia Oncologica, Università degli Studi 'A. Moro', Bari

Il tumore della vulva è considerato un tumore 'Cenerentola' in ginecologia. Si tratta, in effetti, di una neoplasia rara, che rappresenta solo il 3-5% di tutti i tumori ginecologici, con un'incidenza di 3 casi x 100.000/anno. Il 90% dei casi è rappresentato da carcinomi squamosi e il 70% delle pazienti ha un'età alla diagnosi superiore ai 60 anni, anche se negli ultimi tempi si è assistito a una riduzione dell'età media alla diagnosi; inoltre, in una percentuale di casi compresa fra il 20 e il 50% i tumori della vulva sono HPV-correlati.

Anche se nella stragrande maggioranza dei casi il tumore della vulva è un carcinoma squamoso, non bisogna dimenticare che la vulva è una zona anatomica abbastanza complessa ed è una zona di confine, dal punto di vista della pertinenza, tra ginecologia, dermatologia, chirurgia plastica, chirurgia generale, urologia, ecc. Al di là della cute, nella quale si possono sviluppare forme tumorali analoghe a quelle della cute di qualsiasi altra area corporea (carcinoma squamoso, carcinoma basocellulare, melanoma, malattia di Paget), nella vulva vi sono altre strutture che possono essere sede di tumori (**figura 1**).

Per esempio, nel tessuto connettivo si possono sviluppare angiomiomi e sarcomi, nel meato uretrale carcinomi uroteliali, nelle ghiandole del Bartholin e nelle ghiandole di Skene adenocarcinomi, nei residui embrionali adenocarcinomi mucinosi della vulva *Intestinal-Type* e forme *Mammary-like*, oltre a una serie di altre patologie del sottocute e del connettivo sottostante che qualche volta si presentano all'attenzione del ginecologo oncologo.

I TUMORI RARI DELLA VULVA



- CUTE
Cr squamoso, Cr basocellulare, Melanoma, Paget
- CONNETTIVO
Angiomixoma
Sarcomi etc
- MEATO URETRALE
Carcinomi uroteliali
- GHIANDOLE DEL BARTHOLIN
Adenocarcinoma
- GHIANDOLE DI SKENE
Adenocarcinoma
- RESIDUI EMBRIONALI
Mammary-like, Intestinal Type etc
- ANO-RETTO
Gist
- SINFISI PUBICA
Ganglio Sinoviale

Figura 1.



Prof. Gennaro Cormio

Tumori rari della vulva: cosa sono e come si curano

 **GUARDA IL VIDEO**

LIPOMA VULVARE



Figura 2. Caso di lipoma vulvare.

Nelle figure dalla 2 alla 4 sono presentati alcuni esempi di casi di tumori rari della vulva afferiti alla Clinica di Ginecologia Oncologica dell'Università di Bari. Nella **figura 2** è mostrato un esempio di tumore vulvare, nella fattispecie un lipoma vulvare, definito 'a cute integra', sotto la quale si sviluppa la massa tumorale. Di aspetto abbastanza simile è l'angiomixoma aggressivo. Una variante dell'angiomixoma, sempre a cute integra, è l'angiofibroma vulvare. Esiste poi la leiomiomatosi vulvare multipla, che è associata alla sindrome di Alport, una nefropatia congenita anch'essa abbastanza rara. Vi sono anche forme di leiomiosarcoma che interessano la vulva, con cute in superficie integra, oltre al carcinosarcoma della vulva. Fra i tumori dell'area ano-rettale si può ritrovare il GIST vulvo-perineale (**figura 3**), mentre nell'area delle sinfisi pubica può svilupparsi un ganglio sinoviale (**figura 4**).

Il network MITO sui tumori rari della vulva

Date la loro peculiarità, la loro esiguità numerica e la scarsità di dati in letteratura, il gruppo MITO, per iniziativa di Giorgia Mangili e Sandro Pignata, ha deciso di istituire al suo interno un network dedicato alla ricerca sui tumori della vulva, che

GIST PERINEALE

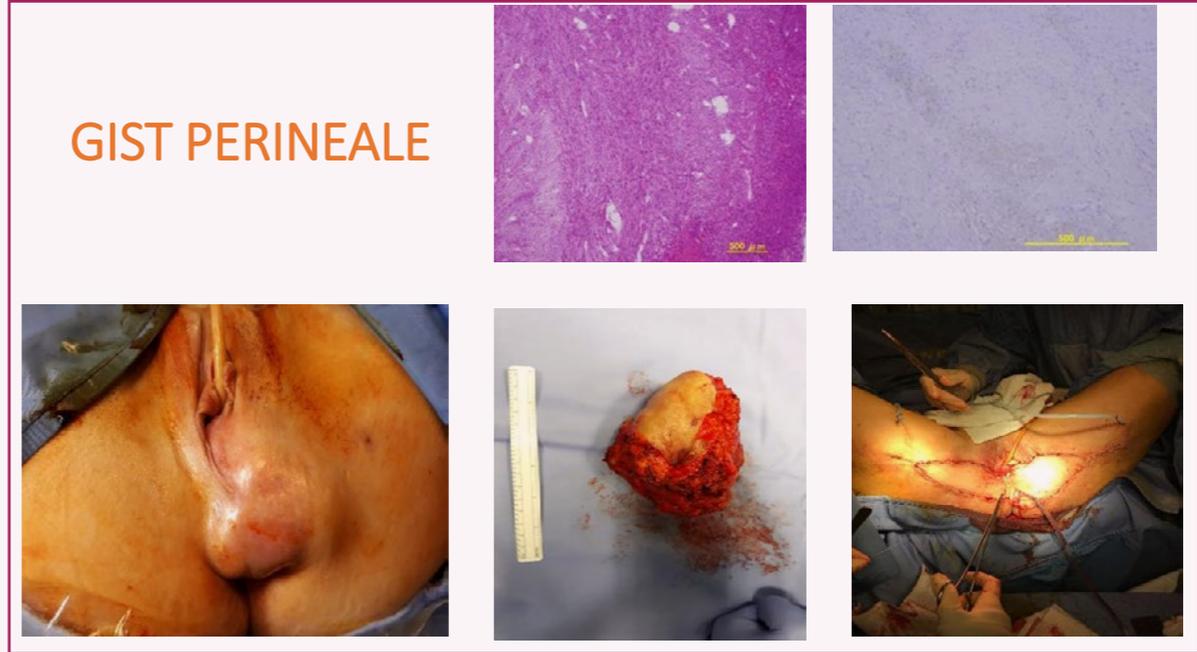


Figura 3. Caso di GIST vulvo-perineale.

GANGLIO SINOVIALE SINFISI PUBICA



Figura 4. Caso di ganglio sinoviale della sinfisi pubica.

riunisce più di 20 colleghi di varia formazione (oncologi, ginecologi, radioterapisti), suddivisi in quattro sottogruppi con altrettanti coordinatori (Bergamini, Cormio, Ferrandina, Palaià) che si interessano complessivamente di 10 forme rare di patologia vulvare (**figura 5**).



Figura 5. Organizzazione del network MITO dedicato ai tumori rari della vulva e aree di interesse.

Dal momento della sua istituzione, il network ha iniziato la sua attività effettuando in primo luogo alcune revisioni sistematiche della letteratura sulle 10 patologie selezionate, con l'intenzione di eseguire poi, ove possibile, raccolte retrospettive o prospettiche su alcune di queste forme rare e, successivamente, considerare anche la possibilità di applicare a studi clinici anatomo-patologici profilazioni molecolari su un determinato gruppo di queste forme rare; un aspetto, questo, sul quale al momento non esistono dati di letteratura.

I coordinatori dei quattro sottogruppi sono stati scelti come *guest editors* di un numero speciale della rivista *Cancer* dedicato alle neoplasie ginecologiche rare.

Il melanoma vulvare

La primo articolo pubblicato è rappresentato da una review sul melanoma vulvare, che il tumore raro più comune a livello della vulva (G. Falcicchio et al., 2022).

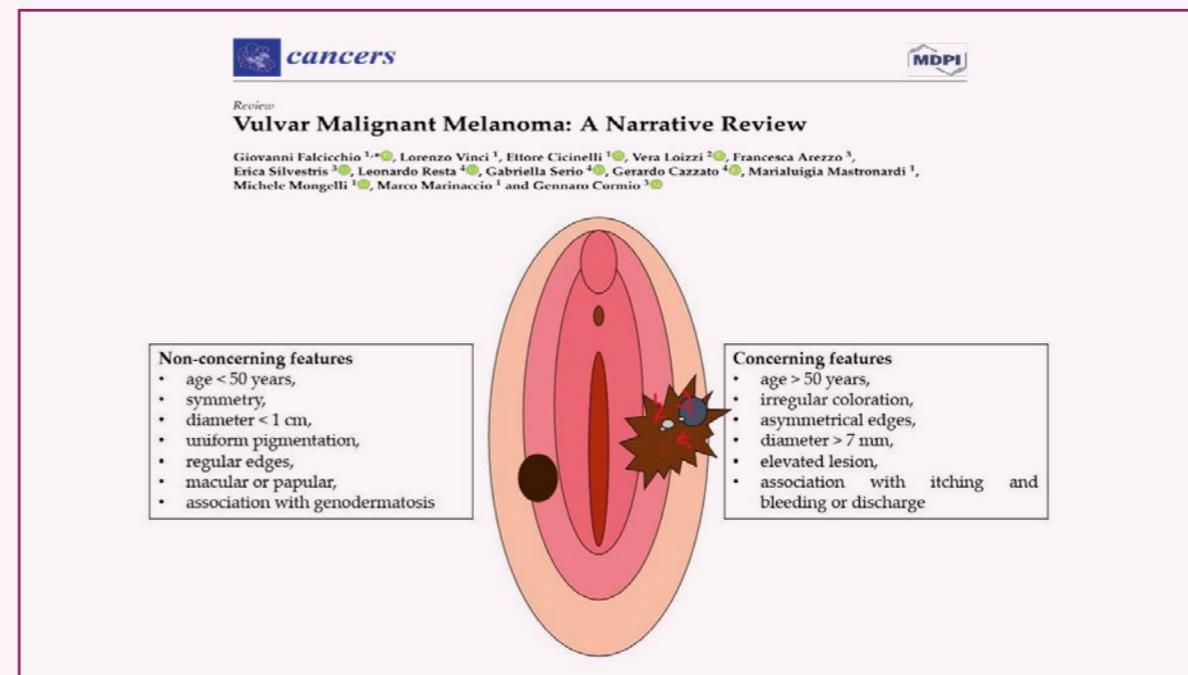


Figura 6. Caratteristiche cliniche del melanoma vulvare.

Questa neoplasia rappresenta l'1-7% di tutti i melanomi nella donna, circa 1% di tutte le neoplasie vulvari e il 70% dei melanomi primitivi ginecologici. Si sviluppa tipicamente in donne anziane nella settima-ottava decade di vita, in genere in corrispondenza delle piccole labbra, delle grandi labbra e del clitoride, e si manifesta come massa vulvare, associata a una lesione di solito pigmentata cangiante, associata a emorragia e prurito.

Nella valutazione clinica di una lesione pigmentata sospetta, possono essere utili i criteri ABCD: asimmetria (A), bordi irregolari (B), colore (C), dimensioni (D) (**figura 6**).

Dal punto di vista delle alterazioni genetiche, nel melanoma vulvare le mutazioni di NRAS e BRAF sono rare, mentre quelle di KIT sono presenti nel 35% dei casi circa.

La classificazione del melanoma vulvare è uguale a quella delle altre sedi corporee, così come lo *staging*, per il quale, nel caso del *micro-staging* si utilizza il sistema di Clark, Breslow e Chung, mentre per il *macro-staging* si seguono i criteri dell'ot-

tava edizione del AJCC Melanoma Staging System.

Riguardo all'espressione del biomarcatore PD-L1, nel melanoma vulvare i dati di letteratura sono piuttosto limitati e riportano percentuali variabili dal 12 al 69%.

Come passo successivo alla pubblicazione di questa review, il gruppo dei patologi di Bari sta per presentare al gruppo MITO una valutazione multicentrica immunoistochimica il cui obiettivo era valutare il ruolo prognostico dell'antigene PRAME (Preferentially Expressed Antigen Melanoma) nei melanomi vulvari raccolti nella casistica del gruppo MITO.

L'adenocarcinoma vulvare *Intestinal-Type*

Il network sui tumori rari del gruppo MITO è autore di una review anche sull'adenocarcinoma vulvare *Intestinal-Type*, un tumore eccezionalmente raro di aspetto macroscopico polipoido e microscopico villoghiandolare che ha origine da residui cloacali nell'adulto e presenta un fenotipo immunoistochimico simile a quello intestinale, da cui il nome.

La review ha preso in esame 26 pubblicazioni, per un totale di 29 casi dopo il primo riportato da Tiltman e Knutzen nel 1978.

L'età media delle pazienti alla diagnosi è di 56 anni (range: 31-92)

Il tumore si presenta in genere come lesione unica, di solito a livello del vestibolo, con un diametro medio 20 mm ed esprime i marcatori CK20, CDX2 e CK7.

Nella review si conclude che il gold standard di trattamento per questa forma è rappresentato dall'asportazione chirurgica e un quarto dei casi presenta un coinvolgimento dei linfonodi inguinali; invece, il ruolo della chemioterapia è limitato e la radioterapia va riservata ai casi con margini positivi. Il diametro tumorale, infine, è probabilmente il principale fattore prognostico.

La malattia di Paget

Sempre ad opera del network sui tumori rari del gruppo MITO è in corso di pubblicazione anche una review sulla malattia di Paget, una forma di neoplasia della cute molto rara che può interessare la regione perineale e in particolare la vulva e rappresenta l'1% di tutti i tumori vulvari. Per questo lavoro gli autori hanno effettuato una revisione sistematica di 29 pubblicazioni su un totale di 503 pazienti.

L'età media delle pazienti alla diagnosi è di 69 anni. La malattia può manifestarsi con prurito vulvare e si presenta con un quadro clinico classico, sotto forma di placca unica, spesso rilevata e con limite netto arciforme, di colore non uniforme, rosso scuro sulla cute e rosso vivo sulle mucose, disseminata di piccole aree bianche, isolate e squamose o di erosioni a volte sanguinanti.

Anche il quadro istologico è classico (**figura 8**). Le cellule di Paget sono cellule ghiandolari atipiche, grandi, con abbondante citoplasma vacuolato e nucleo ipercromico, spesso decentrato. Le cellule avanzano con foci multicentrici lungo lo strato basale della cute (il limite macroscopico non corrisponde all'estensione istologica). Dal punto di vista dei marcatori im-



Figura 8. Il quadro istologico della malattia di Paget.

MALATTIA DI PAGET

- Classificazione Wilkinson and Brown -

TIPO I	MALATTIA DI PAGET PRIMARIA O CUTANEA
	IA Paget intraepiteliale IB Paget intraepiteliale con microinvasione IC Paget con adenocarcinoma cute e/o annessi
TIPO II	MALATTIA DI PAGET SECONDARIA
	IIA adenocarcinoma anorettale IIB neoplasia uroteliale IIC neoplasia altre sedi

Figura 9. Malattia di Paget: la classificazione di Wilkinson e Brown.

Immunocistochimici, sono cellule positive per CK7, CK19, CEA e GCDFP-15, e negative per S100 e Ca125.

Per la classificazione si utilizza il sistema di Wilkinson e Brown (**figura 9**).

Il trattamento è chirurgico (spesso con ricostruzione plastica). Al di là di questo, vi sono alcune altre opzioni (immunomodulazione, terapia fotodinamica, radioterapia, agenti anti-HER2) che ad oggi, tuttavia, sono state molto poco studiate e potrebbero essere argomento di un futuro studio del gruppo MITO.

I fattori prognostici sono rappresentati dalla classificazione e dalla diffusione linfonodale per le forme invasive, mentre lo status dei margini post-operatorio non sembra avere impatto sul rischio di recidiva.

Il dermatofibrosarcoma protuberans e altri tumori rari della vulva

Il dermatofibrosarcoma protuberans è un'altra forma di tumore della vulva estremamente rara: in letteratura sono riportati

non più di 60 casi. Si tratta di un tumore caratterizzato da un aspetto istologico particolare, con cellule fusate CD34-positive. Anche in questo caso il trattamento è sostanzialmente chirurgico, mentre non vi è indicazione alla chemioterapia e alla radioterapia chirurgica.

Altri tumori della vulva eccezionalmente rari sono quello che rientrano nel gruppo degli angiomixomi, gli angiomiofibroblastomi e gli angiofibromi cellulari. La prognosi di queste forme varia in base alla tipologia e al tipo istologico.

I linfomi primitivi della vulva

I linfomi primitivi della vulva rappresentano l'1% di tutti i linfomi primitivi genitali e il 4% di questi interessa la vulva. Sono prevalentemente linfomi non-Hodgkin a cellule B.

Si manifestano con gonfiore, dolore e bruciore e si presentano sotto forma di nodulo in genere duro, che si ulcera precocemente e ha una crescita eccessivamente rapida.

Il trattamento chirurgico o radioterapico e medico è analogo a quello applicato nelle altre sedi di linfoma, ma la prognosi è in genere migliore rispetto a queste, perché si fa diagnosi abbastanza precocemente.

In conclusione

I tumori rari della vulva, quindi, costituiscono un ampio gruppo di tante neoplasie diverse, per ciascuna delle quali sono riportati pochi casi in letteratura.

La diagnosi istologica è molto complessa, per cui è assolutamente indispensabile un secondo parere anatomo-patologico.

Infine, il trattamento deve essere sempre individualizzato ed eseguito in centri di riferimento a elevata *expertise*.

Immunoterapia e nuove prospettive terapeutiche nei tumori della cervice uterina

Tratto dalla relazione di **Giusy Scandurra**

Oncologia Medica, Ospedale Cannizzaro, Catania

Il tumore della cervice uterina, specie se diagnosticato tardivamente, quando si è già diffuso a distanza, resta una malattia molto difficile da trattare. Infatti, ad oggi, la sopravvivenza a 5 anni delle donne con un carcinoma cervicale metastatico è solo del 17%. Inoltre, a fronte di un'incidenza del 6,6% rispetto alla globalità dei tumori, il cancro della cervice uterina è responsabile del 7,7% dei decessi per tumore.

Per questo, servono armi terapeutiche più efficaci per contrastarlo e di recente sono stati fatti notevoli passi avanti in questa direzione grazie all'ingresso dell'immunoterapia nell'armamentario terapeutico. Immunoterapia che, al momento attuale, rappresenta l'opzione migliore a disposizione dell'oncologo per la cura del carcinoma della cervice uterina in stadio avanzato, sia in prima linea sia in seconda linea.

Il razionale dell'immunoterapia per il tumore della cervice uterina

Il razionale di impiego dell'immunoterapia nel carcinoma della cervice uterina è molto forte.

In primo luogo, quasi tutti i casi di cancro cervicale insorgono dopo un'infezione persistente con un sottotipo di papillomavirus umano (HPV) ad alto rischio. L'integrazione delle oncoproteine virali E6 ed E7 dell'HPV nel genoma della cellula ospite

ne consente l'espressione non regolamentata, creando un ambiente favorevole per ulteriori mutazioni genetiche legate alla sopravvivenza delle cellule tumorali e all'evasione immunitaria, che è un passo fondamentale nello sviluppo del cancro della cervice uterina.

Inoltre, il ligando della morte cellulare programmata-1 (PD-L1), componente essenziale del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1, che rappresenta il bersaglio di molti farmaci immunoterapici, è ampiamente espresso nel microambiente tumorale.

In più, la presenza di un cellule immunitarie infiltranti ha un riconosciuto valore prognostico nel carcinoma cervicale. La



Dott.ssa Giusy Scandurra

Cancro della cervice uterina, quale presente e quale futuro per l'immunoterapia?

 **GUARDA IL VIDEO**

presenza di infiltrato linfocitario dimostra una migliore attività di base del sistema immunitario e, di conseguenza, di efficacia dell'immunoterapia.

Diverse combinazioni possibili

Almeno in linea teorica, l'immunoterapia si presta anche a svariate possibilità di combinazione con altri trattamenti, tutte con razionali molto forti.

La prima è rappresentata dalla combinazione dell'immunoterapia con la radioterapia. Danneggiando il tumore e provocando il rilascio di antigeni tumorali, la radioterapia scatena una risposta immunitaria locale che porta a un effetto sistemico al di fuori del campo di trattamento (effetto abscopal). Nonostante questo forte razionale, lo studio CALLA, un trial multicentrico di fase 3 nel quale si è valutato l'anti-PD-L1 durvalumab in combinazione con la chemioradioterapia, ha avuto un esito deludente, non evidenziando alcun miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola chemioradioterapia. C'è grande attesa, dunque, per i risultati di un altro studio in cui si sta valutando la combinazione di immunoterapia (in questo caso l'anti-PD-1 pembrolizumab) e chemioradioterapia in pazienti con carcinoma cervicale localmente avanzato: lo studio KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG 3047.

Altre possibilità di combinazione sono rappresentate dal trattamento con due inibitori di checkpoint immunitari diversi (per esempio, un anti-PD con un anti-CTLA4), dall'immunoterapia combi-

nata con farmaci antiangiogenici e dall'immunoterapia combinata con la chemioterapia o con la chemioterapia e farmaci antiangiogenici (**figura 1**).

Il presente dell'immunoterapia nella prima linea di trattamento

Ma quali sono le attuali possibilità di trattamento del carcinoma cervicale avanzato con l'immunoterapia in prima linea?

Ad oggi, per le pazienti con carcinoma della cervice uterina avanzato che presentano un'espressione di PD-L1 (misurata con il *Combined Positive Score, CPS*) ≥ 1 , lo standard of care è rappresentato dall'immunoterapia con pembrolizumab in combinazione con la chemioterapia, sulla base dei risultati dello studio KEYNOTE-826, pubblicato nel 2021 sul *New England Journal of Medicine*.

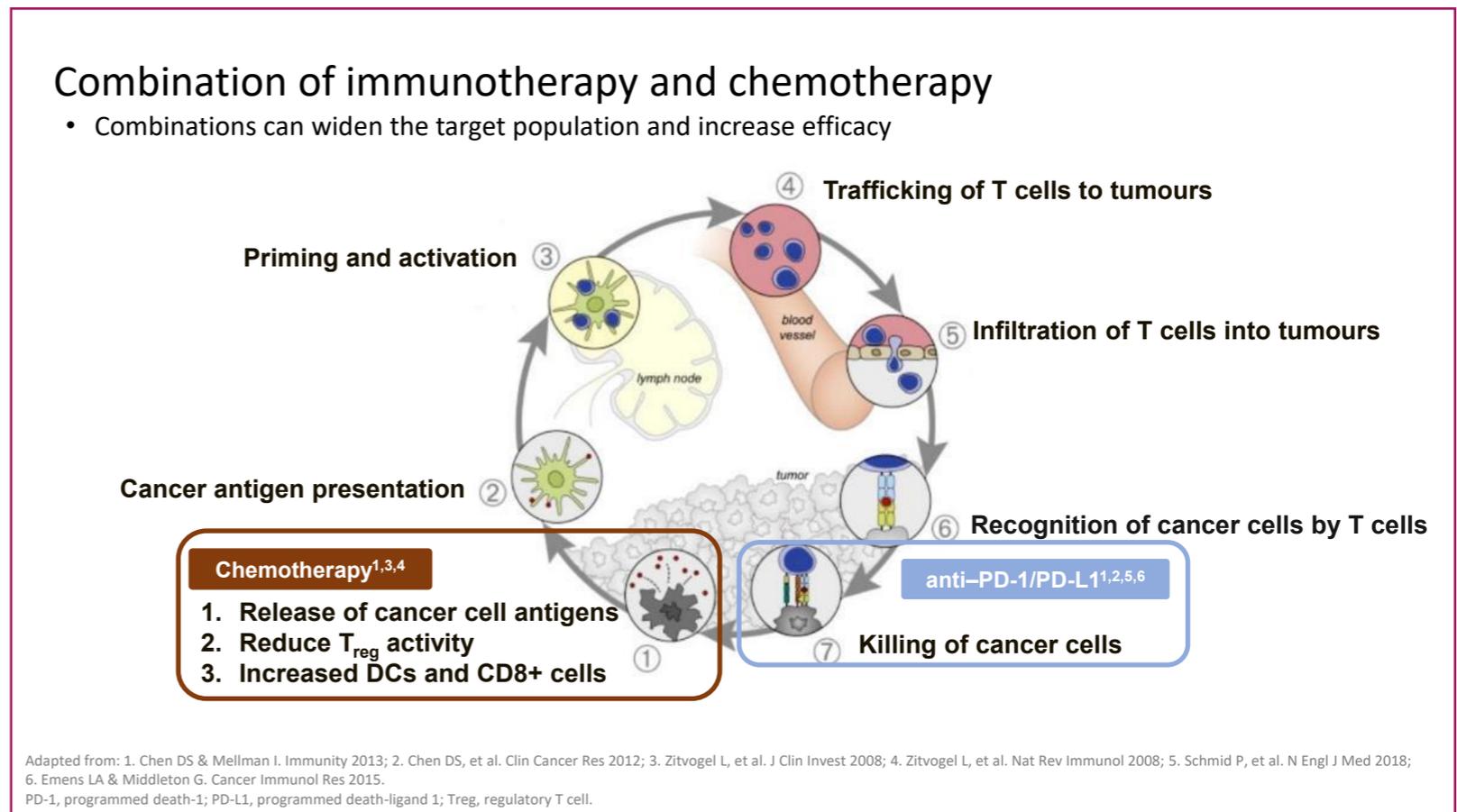


Figura 1.

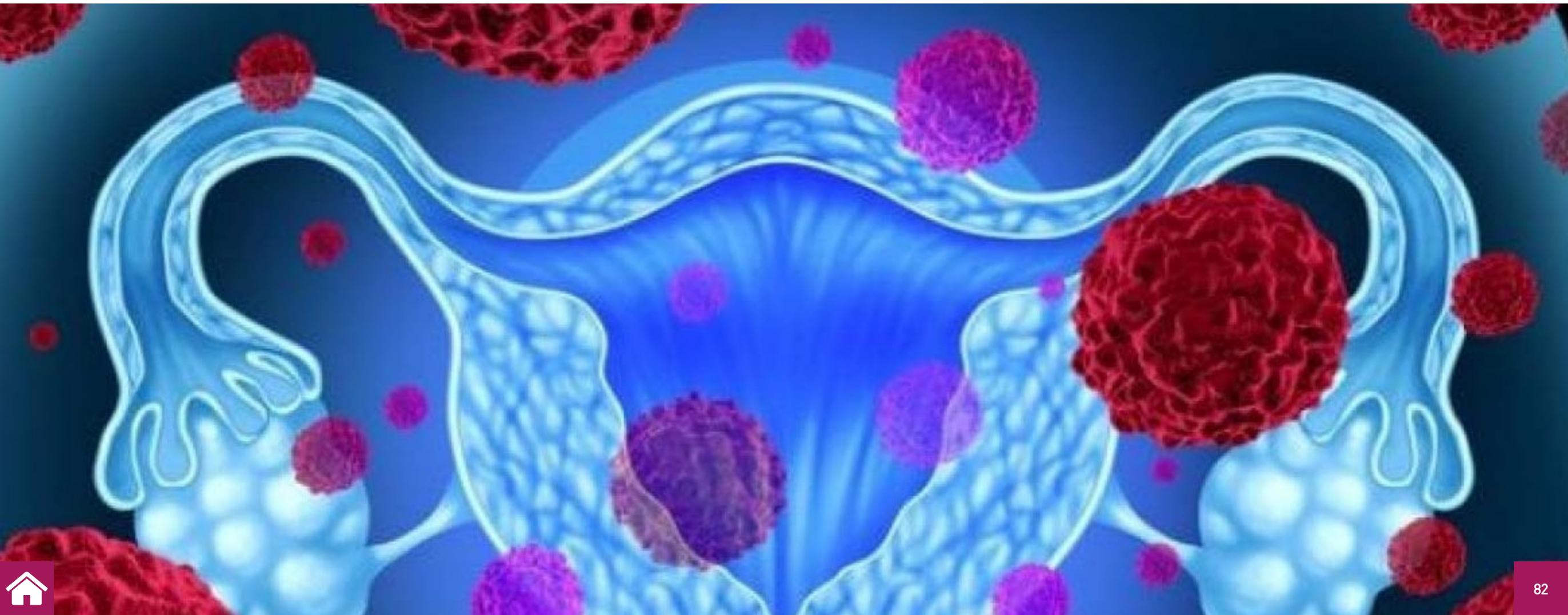


Grazie ai risultati positivi di questo studio, pembrolizumab è stato approvato nell'aprile 2022 dalla Commissione europea, in combinazione con la chemioterapia, con o senza bevacizumab, per il trattamento delle pazienti con carcinoma cervicale persistente, ricorrente o metastatico il cui tumore esprime PD-L1 (con CPS ≥ 1). In Italia il farmaco non ha ancora ottenuto la rimborsabilità dall'Aifa per questa indicazione, ma è già disponibile nell'ambito di un *Expanded Access Program* (EAP).

Lo studio KEYNOTE-826 è un trial randomizzato di fase 3 in cui si è valutata l'aggiunta di pembrolizumab al miglior schema di chemioterapia attualmente in uso (cisplatino oppure carboplatino più paclitaxel per un massimo di 6 cicli), con o senza bevacizumab, in oltre 600 pazienti con carcinoma cervicale persistente, ricorrente o metastatico, non candidabili a un trattamento curativo e non sottoposte in precedenza a nessuna chemioterapia sistemica. La partecipanti potevano, in-

vece, aver effettuato la radioterapia, con o senza una chemioterapia radiosensibilizzante.

I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia, con o senza l'anti-angiogenico, ha migliorato in modo significativo sia la PFS sia la sopravvivenza globale (OS), che erano i due endpoint primari dello studio, sia nella popolazione *Intention-To-Treat* (ITT), sia nel sottogruppo con CPS ≥ 1 e, soprattutto, nel sottogruppo con CPS ≥ 10 . Per quanto riguarda la PFS, nel braccio trattato con pembrolizumab si è riscontrata una riduzione del rischio di progressione o decesso compresa fra il 35% (nella popolazione ITT) e il 42% (nel sottogruppo con CPS ≥ 10) (Hazard Ratio, HR, da 0,65 a 0,58). Nel caso dell'OS, invece, si è osservata una riduzione del rischio di decesso per le pazienti trattate con l'anti-PD-1 compresa fra il 33% e il 39%; nel sottogruppo con CPS ≥ 10 , per esempio, la mediana di OS non è stata raggiunta nel braccio assegnato al trat-



KEYNOTE-826: PFS by CPS Population

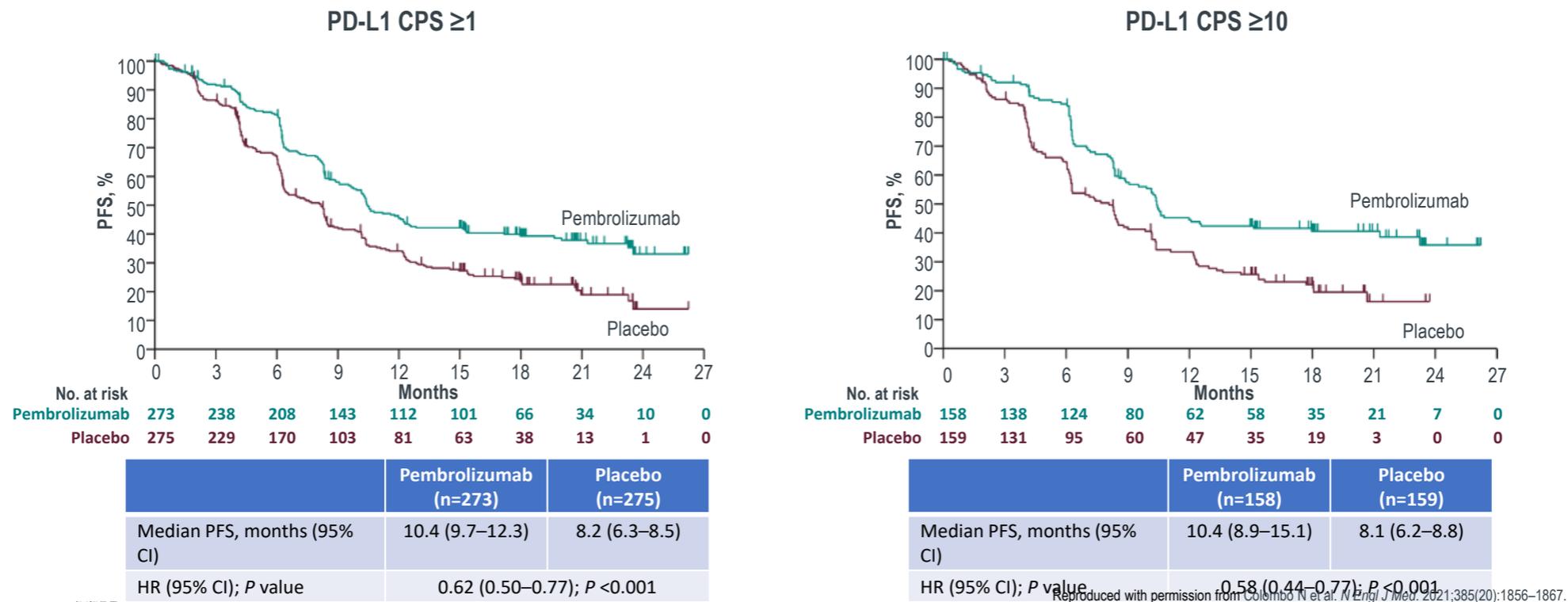


Figura 2.

tamento con pembrolizumab, mentre è risultata di 16,4 mesi nel braccio di controllo, trattato con il placebo (HR 0,61; IC al 95% 0,44-0,84; P = 0,001) (**figura 2**).

Il trattamento con pembrolizumab ha avuto un effetto positivo anche sui tassi di risposta, sia completa sia parziale, in tutte le popolazioni analizzate. Infatti, nella popolazione ITT il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 65,9% con pembrolizumab contro 50,8% con il placebo, con tassi di risposta completa rispettivamente del 21,4% contro 12,9% e di risposta parziale del 44,5% contro 37,9%. Nel sottogruppo con CPS ≥ 1, l'ORR è risultato del 68,1% contro 50,2%, con tassi di risposta completa del 22,7% contro 13,1% e di risposta parziale del 45,4% contro 37,1%, mentre nel sottogruppo con CPS ≥ 1 i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente del 22,2% contro

11,3%, 47,5% contro 37,7% e 18,4% contro 33,3%. Anche la media della durata della risposta è risultata più lunga nel braccio trattato con pembrolizumab rispetto al braccio di controllo (18 mesi contro 10,4 mesi sia nella popolazione ITT, sia nel sottogruppo con CPS ≥ 1, e 21,1 mesi contro 9,4 mesi nel sottogruppo con CPS ≥ 10) e va sottolineato che una durata della risposta di oltre 21 mesi è un risultato senza precedenti nel tumore della cervice uterina in stadio avanzato.

Le altre analisi di sottogruppo della PFS hanno evidenziato che il beneficio fornito da pembrolizumab si è mantenuto indipendentemente dall'istotipo, squamoso (HR 0,63) o non squamoso (HR 0,66), dal tipo di platino utilizzato nella chemioterapia, carboplatino (HR 0,69) o cisplatino (HR 0,47), sebbene quest'ultimo sia decisamente superiore, dall'aver assunto an-

che bevacizumab (HR 0,61) oppure no (HR 0,74) e dall'aver effettuato in precedenza la chemioradioterapia (HR 0,62) oppure no (HR 0,69). Anche le analisi di sottogruppo dell'OS hanno dato risultati che vanno nella stessa direzione.

Il profilo di sicurezza della combinazione con pembrolizumab è risultato coerente con i profili noti dei singoli farmaci e in generale, pembrolizumab non ha esacerbato gli effetti tossici noti della chemioterapia e di bevacizumab, e viceversa.

Il futuro dell'immunoterapia nella prima linea di trattamento

Nel setting del trattamento di prima linea del carcinoma cervicale avanzato, il futuro dell'immunoterapia è rappresentato senza dubbio dalle combinazioni con altri agenti, e ve ne sono molte in sperimentazione.

Una di esse è rappresentata dalla combinazione di pembrolizumab con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) tisotumab vedotin, in corso di valutazione nello studio di fase 1/2 ENGOT-cx8/GOG 3024/innovaTV 205, di cui sono stati presentati i risultati di un'analisi *ad interim* al congresso ASCO dello scorso anno.

Nella coorte di 33 pazienti con carcinoma della cervice ricorrente o metastatico trattate in prima linea con tisotumab vedotin più pembrolizumab, dopo un follow-up mediano di 18,8 mesi, si sono osservati risultati promettenti, con un ORR del 40,6% e un tasso di beneficio clinico dell'84,4% (**figura 3**). La mediana della durata della risposta non è stata raggiun-

ta; inoltre, fra le pazienti responder, oltre il 50% era ancora in risposta al momento dell'analisi.

La maggior parte degli eventi avversi manifestati durante il trattamento è stata di grado 1 o 2 e il profilo di sicurezza della combinazione è risultato coerente con quelli già noti dei singoli farmaci. Otto pazienti (il 24,2%) hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi, per lo più la neuropatia periferica e gli eventi avversi oculari (congiuntivite, occhio secco). Le tossicità oculari, in particolare, sono caratteristiche dell'ADC, ma possono essere gestite con opportune strategie.

Un'altra combinazione allo studio come terapia di prima linea è quella costituita dall'anti-PD-L1 atezolizumab più la chemioterapia con cisplatino e paclitaxel e bevacizumab, in corso di sperimentazione nello studio BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/GOG3030/JGOG1084), che ha un disegno abbastanza

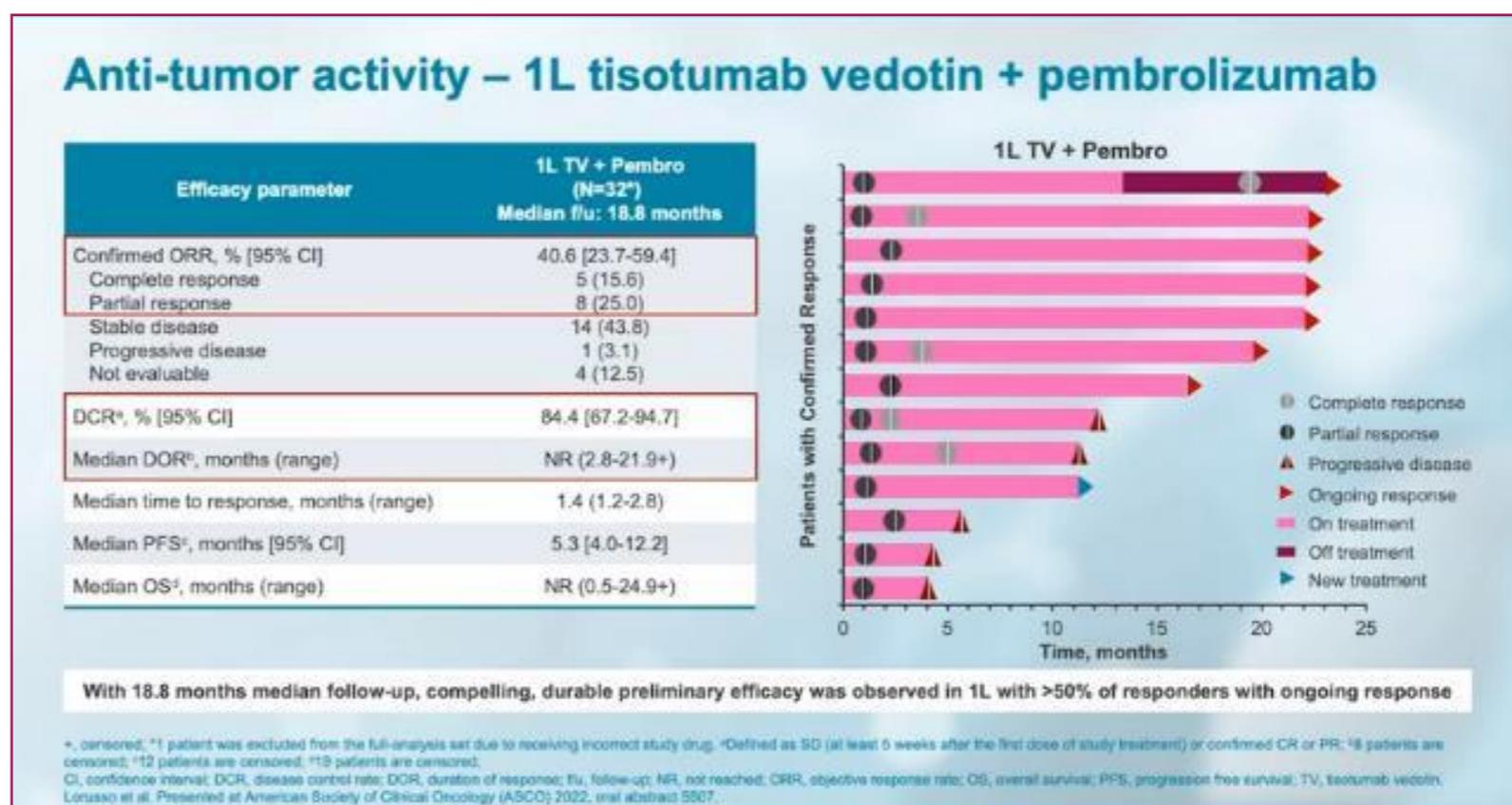


Figura 3.

simile a quello dello studio KEYNOTE-826. Il trial è tuttora in corso e i risultati non sono ancora stati resi noti.

Il presente dell'immunoterapia nella seconda linea di trattamento

Per quanto riguarda la terapia di seconda linea, fino a pochissimo tempo fa non esisteva uno standard of care e con i vari agenti chemioterapici in uso (gemcitabina, docetaxel, topotecan, irinotecan, vinorelbina, paclitaxel) si ottenevano ORR molto modesti (dall'8 al 19%) e mediane di PFS altrettanto insoddisfacenti (pochi mesi).

Lo scenario è cambiato grazie allo studio EMPOWER-Cervical1/GOG-3016/ENGOT-cx9, uno studio in cui l'immunoterapia con l'anti-PD-1 cemiplimab è stata confrontata con la chemioterapia con un agente singolo in oltre 600 pazienti con carcinoma della cervice uterina ricorrente e/o metastatico resistente alla chemioterapia a base di platino.

Da segnalare, per quanto riguarda le caratteristiche di base delle pazienti arruolate, che erano abbastanza ben rappresentate anche le asiatiche e le ispaniche; un fatto importante, se si considera che il tumore della cervice uterina rappresenta un problema particolarmente rilevante nei Paesi in via di sviluppo.

In questo studio, il trattamento con cemiplimab ha mostrato di prolungare in modo significativo l'OS rispetto alla chemioterapia nell'intera popolazione trattata, con una mediana di 12 mesi contro 8,5 mesi, e una riduzione del rischio di morte del 31% (HR 0,69; IC al 95% 0,56-0,84; *two-sided* $P < 0,001$) (figura 4).

Il beneficio di OS fornito da cemiplimab rispetto alla chemioterapia si è osservato anche in tutti i sottogruppi prespecificati, indipendentemente dall'età (< 65 anni o ≥ 65 anni), dalla razza (bianca o non bianca), dalla regione geografica di provenienza (Nord America vs Asia vs resto del mondo) dal performance status ECOG (0 o 1), dall'esposizione precedente o meno a bevacizumab, dal numero di linee precedenti effettuate di terapia sistemica (1 vs ≥1) e dal tipo di agente chemioterapico scelto dallo sperimentatore prima della randomizzazione (pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabina, vinorelbina).

Inoltre, un'analisi *post-hoc* ha evidenziato che il vantaggio di OS associato a cemiplimab si è osservato indipendentemente dall'espressione di PD-L1, anche se è risultato sicuramente maggiore nelle pazienti PD-L1-positivo (con PD-L1 ≥1%), nelle quali l'OS mediana è risultata di 13,9 mesi con cemiplimab contro 9,3 mesi con la chemioterapia (HR 0,70; IC al 95% 0,46-1,05).

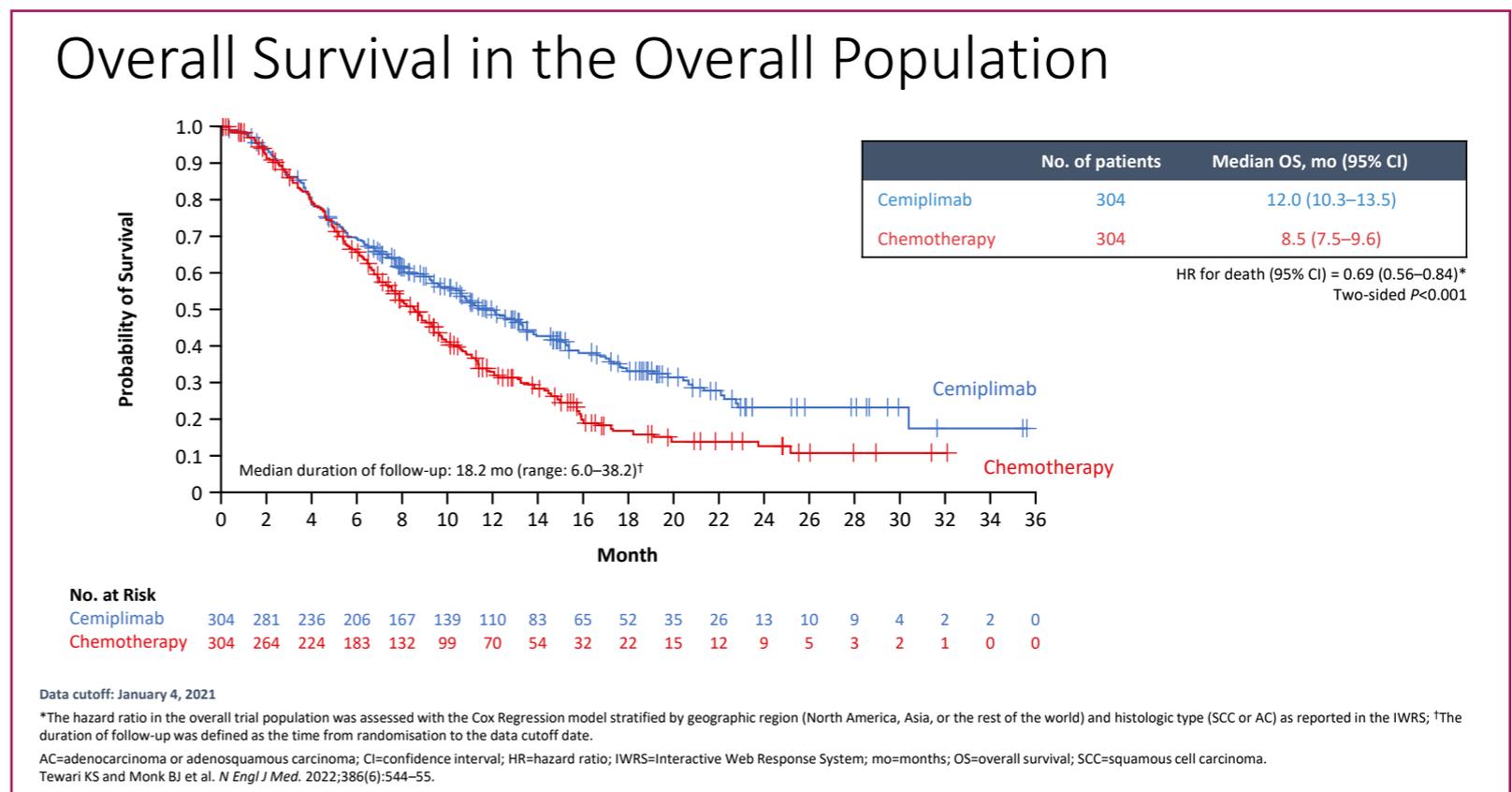


Figura 4.

Cemiplimab è risultato superiore alla chemioterapia anche sul fronte dei tassi di risposta e della riduzione delle lesioni target, nonché della durata della risposta.

Per quanto riguarda sicurezza e tollerabilità, il profilo di cemiplimab è risultato in linea con quello già noto del farmaco e di altri inibitori di PD-1 o PD-L1. Inoltre, sebbene la durata mediana dell'esposizione al trattamento sia stata superiore con cemiplimab (15,2 settimane contro 10,1 settimane), le pazienti trattate con l'immunoterapia hanno manifestato meno eventi avversi, sia di qualsiasi grado, sia di grado 3 o superiore.

Grazie ai risultati dello studio EMPOWER-Cervical 1, cemiplimab è stato approvato nel novembre scorso dalla Commissione europea come trattamento per le pazienti adulte con carcinoma cervicale ricorrente o metastatico progredite durante o dopo la chemioterapia a base di platino. In Italia non ha ancora avuto la rimborsabilità dall'Aifa, ma è attualmente disponibile attraverso un EAP.

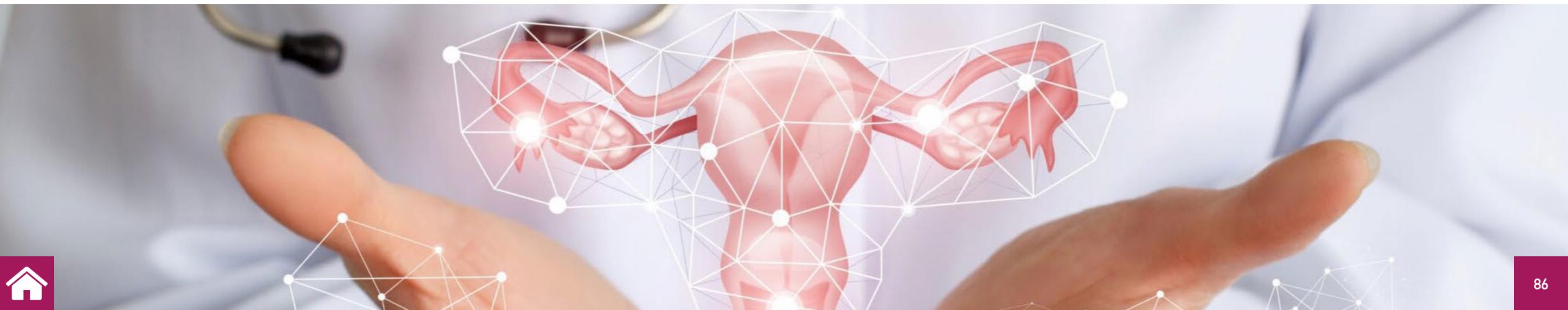
Il futuro dell'immunoterapia nella seconda linea di trattamento

Al di là di cemiplimab, sono allo studio numerosi altri farmaci immunoterapici, da soli o in combinazione, la maggior parte attualmente in fase 2 di sviluppo, qualcuno (per esempio, l'ADC tisotumab vedotin) già in fase 3, per il trattamento di seconda linea del carcinoma della cervice uterina avanzato. Fra

questi, vi sono inibitori dei checkpoint immunitari (anti-PD-1 e anti-CTLA-4), ADC, terapie cellulari, vaccini e altri.

Tisotumab vedotin è stato valutato in combinazione con pembrolizumab nello studio ENGOT-cx8/GOG 3024/innovaTV 205 sopra citato anche come terapia di seconda linea. Una delle tre coorti dello studio, infatti, era formata da 34 pazienti trattate con la combinazione dei due agenti in seconda o in terza linea di trattamento. In questa coorte, l'ORR è risultato del 38,2% e il 74% delle pazienti ha mostrato una riduzione della lesione target.

Nello studio di fase 1/2 CheckMate 358 si è valutato l'anti-PD-1 nivolumab in combinazione o meno con l'anti-CTLA4 ipilimumab in pazienti con diversi tumori associati a virus ricorrenti o metastatici, fra cui quello della cervice uterina, indipendentemente dall'espressione di PD-L1. La combinazione è stata testata in due bracci trattati con due dosaggi differenti: nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane più ipilimumab 1 mg/kg ogni 5 settimane (N3 + I1) oppure nivolumab 1 mg/kg ogni 2 settimane più ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 cicli, seguiti da nivolumab 240 mg ogni 2 settimane (N1 + I3). Il beneficio è risultato non entusiasmante e non troppo diverso fra la coorte trattata con il solo nivolumab e quella trattata con lo schema N1 + I3. Infatti, l'OS mediana è risultata di 21,6 mesi con il solo nivolumab, 15,2 mesi con lo schema N3 + I1 e 20,9 mesi con lo schema N1 + I3, mentre la PFS mediana è risultata rispettivamente di 5,1 mesi, 3,8 mesi e 5,8 mesi (**figura 5**).



In compenso, l'aggiunta di ipilimumab a nivolumab secondo lo schema N1 + I3 si è associata a un aumento notevole delle tossicità, sia quelle di qualsiasi grado (63% con la monoterapia contro 88% con N1 + I3) sia, soprattutto, quelle di grado 3, la cui incidenza è più che raddoppiata (21% contro 48%, rispettivamente) ed è difficilmente accettabile alla luce del beneficio modesto. Non sono attualmente disponibili i dati relativi solo alle pazienti trattate in seconda linea.

Nel dicembre scorso sono stati pubblicati su *Nature Communications* i risultati di uno studio multicentrico di fase 2 nel quale si è testata la combinazione dell'inibitore di PD-1 camrelizumab e dell'anti-angiogenico famitinib in 33 donne con carcinoma della cervice uterina a cellule squamose ricorrente o metastatico. I dati sono apparsi promettenti: la PFS mediana è risultata di 10,3 mesi e a 12 mesi il 77% delle pazienti era ancora in vita.

In un altro studio di fase 2 si è valutata la combinazione dell'anti-PD-1 balstilimab e dell'anti-CTLA4 zalifrelimab come terapia di seconda linea per donne con carcinoma della cervice avanzato. In questo caso, la PFS mediana è risultata di 2,7 mesi e l'OS mediana di 12,8 mesi [15,7 mesi nel sottogruppo di pazienti PD-L1-positive] (**figura 6**), con tossicità più contenute rispetto a quelle osservate con la combinazione nivolumab-ipilimu-

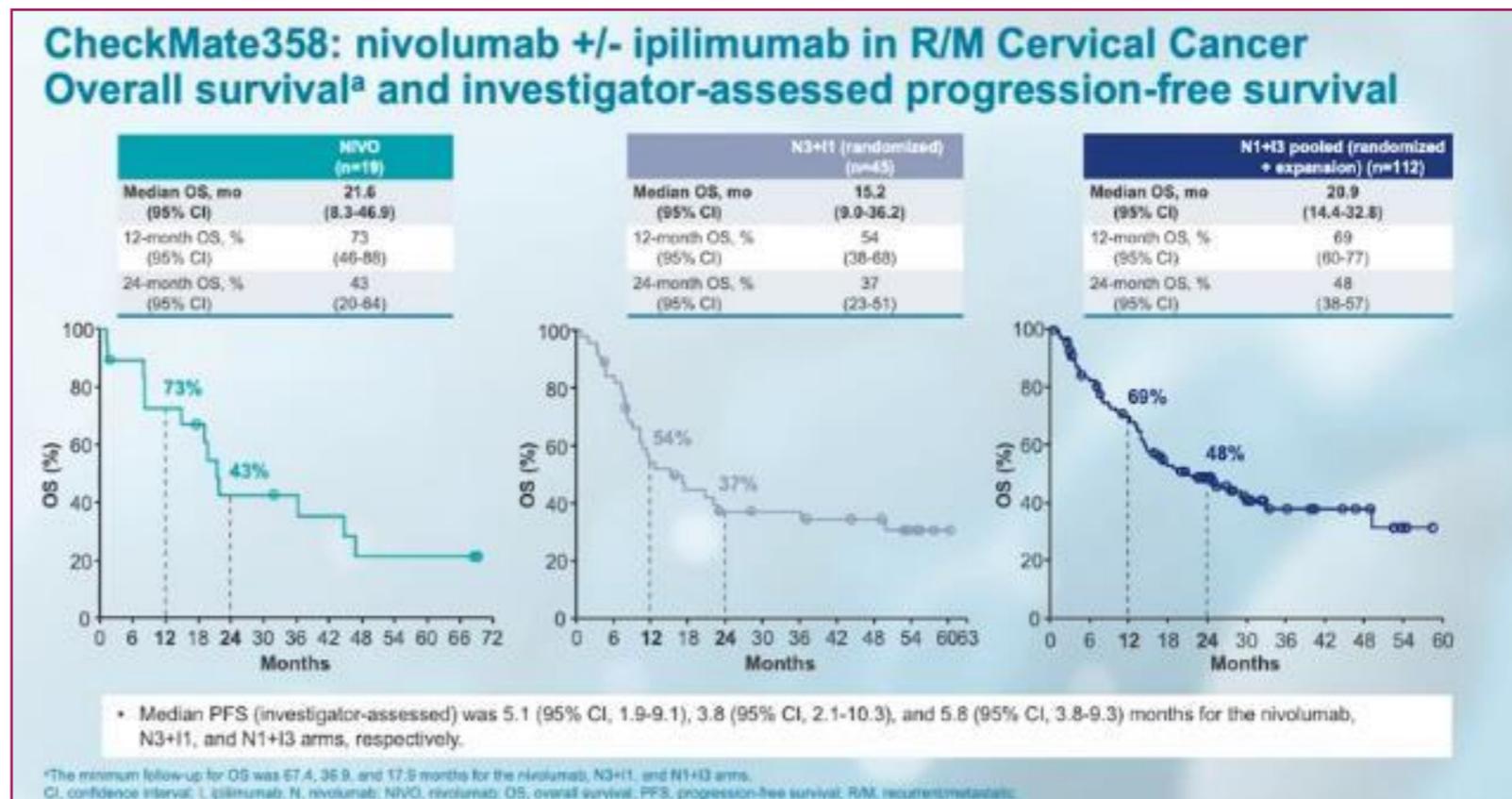


Figura 5.

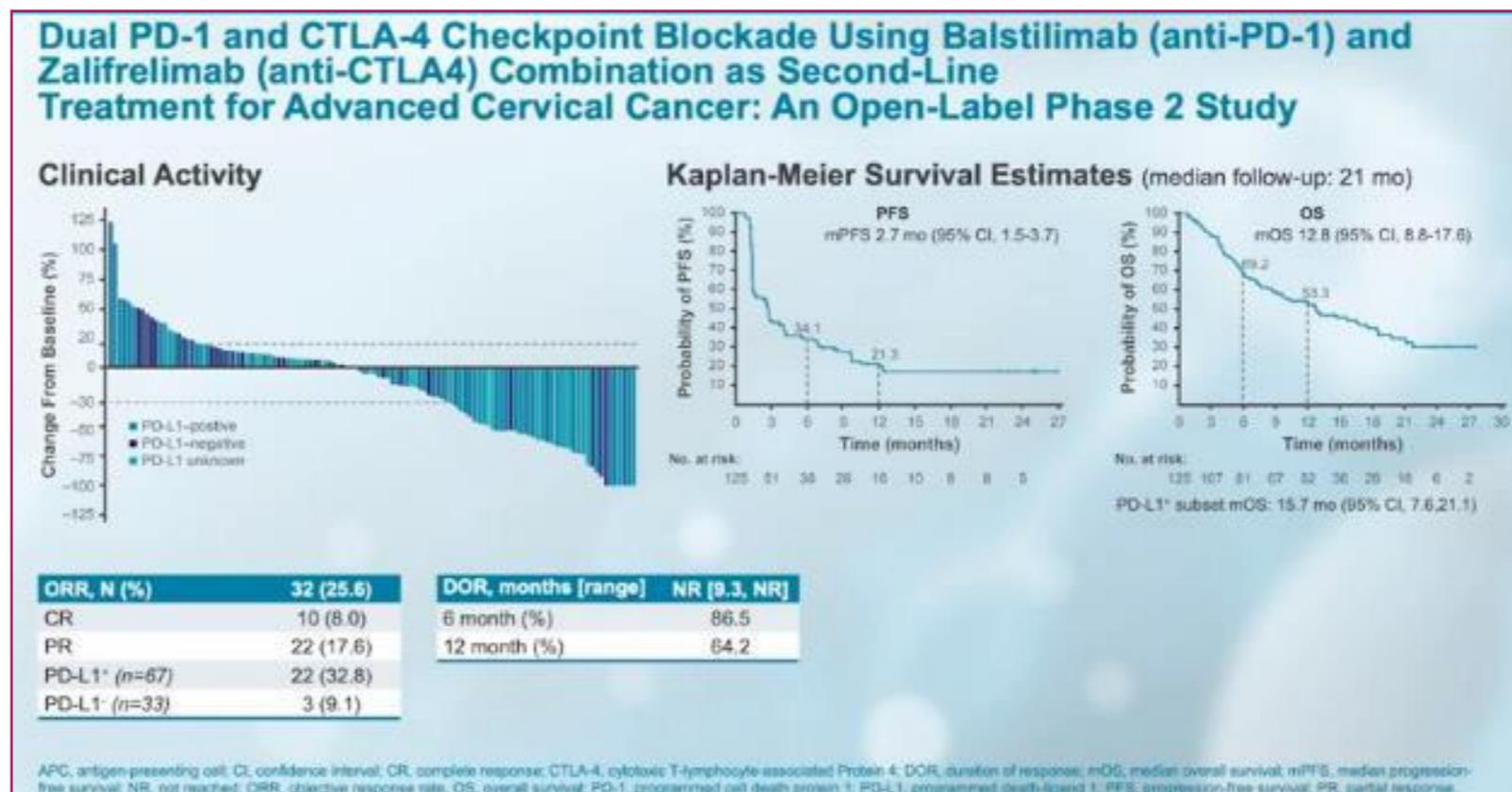


Figura 6.

mab e rappresentate sostanzialmente da eventi immuno-correlati come l'ipotiroidismo, ma non particolarmente rilevanti.

Balstilimab è indagato in monoterapia e in combinazione con zalifrelimab anche nello studio RaPiDS, un trial randomizzato di fase 2, a due bracci, condotto su pazienti con carcinoma della cervice uterina ricorrente, già trattate con un regime chemioterapico a base di platino per la malattia avanzata. Il target di arruolamento è di 210 pazienti.

Un altro farmaco promettente, almeno sulla carta, è l'anticorpo bispecifico *first-in-class* cadonilimab (AK104), frutto della ricerca cinese, e diretto contemporaneamente contro i due checkpoint immunitari PD-1 e CTLA-4.

Nello studio SKYSCRAPER-04, invece, si sta valutando la combinazione dell'anti-TIGIT tiragolumab con atezolizumab, oltre che atezolizumab in monoterapia, in pazienti con carcinoma cervicale ricorrente/metastatico, PD-L1 positive, già sottoposte a una linea di terapia sistemica o non candidabili a tale terapia.

Nell'ambito delle immunoterapie sperimentali rientrano anche i vaccini terapeutici anti-HPV. L'obiettivo di questi vaccini è l'eliminazione delle lesioni indotte dall'HPV attraverso l'attivazione della risposta immunitaria delle cellule T contro le cellule infettate dall'HPV. Il principio alla base di questa strategia è quello dell'induzione di una risposta delle cellule T contro gli epitopi delle oncoproteine E6 ed E7 dell'HPV presentati dalle cellule tumorali o displastiche.

Questi vaccini sfruttano diversi approcci: alcuni sono basati su proteine o peptidi, altri sul DNA, altri ancora sono cellulari.

Un vaccino terapeutico a DNA, noto per ora con la sigla GX-188E, è allo studio, in combinazione con pembrolizumab, in un trial di fase 2 condotto su donne affette da tumore della cervice uterina avanzato HPV16- e HPV18-positive che non avevano risposto alla terapia standard per il carcinoma cervicale ricorrente, persistente, o metastatico (**figura 7**).

I risultati preliminari dello studio, presentati all'ultimo congresso ESMO, hanno mostrato un ORR del 31,7% e un tasso di controllo della malattia del 48,3% nel gruppo di 60 pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia. Nelle 36 pazienti PD-L1-positive l'ORR è risultato relativamente superiore (36,1%), mentre nelle 24 pazienti PD-L1-negative è risultato del 25%. Nel complesso, inoltre, la combinazione dei due trattamenti è ri-

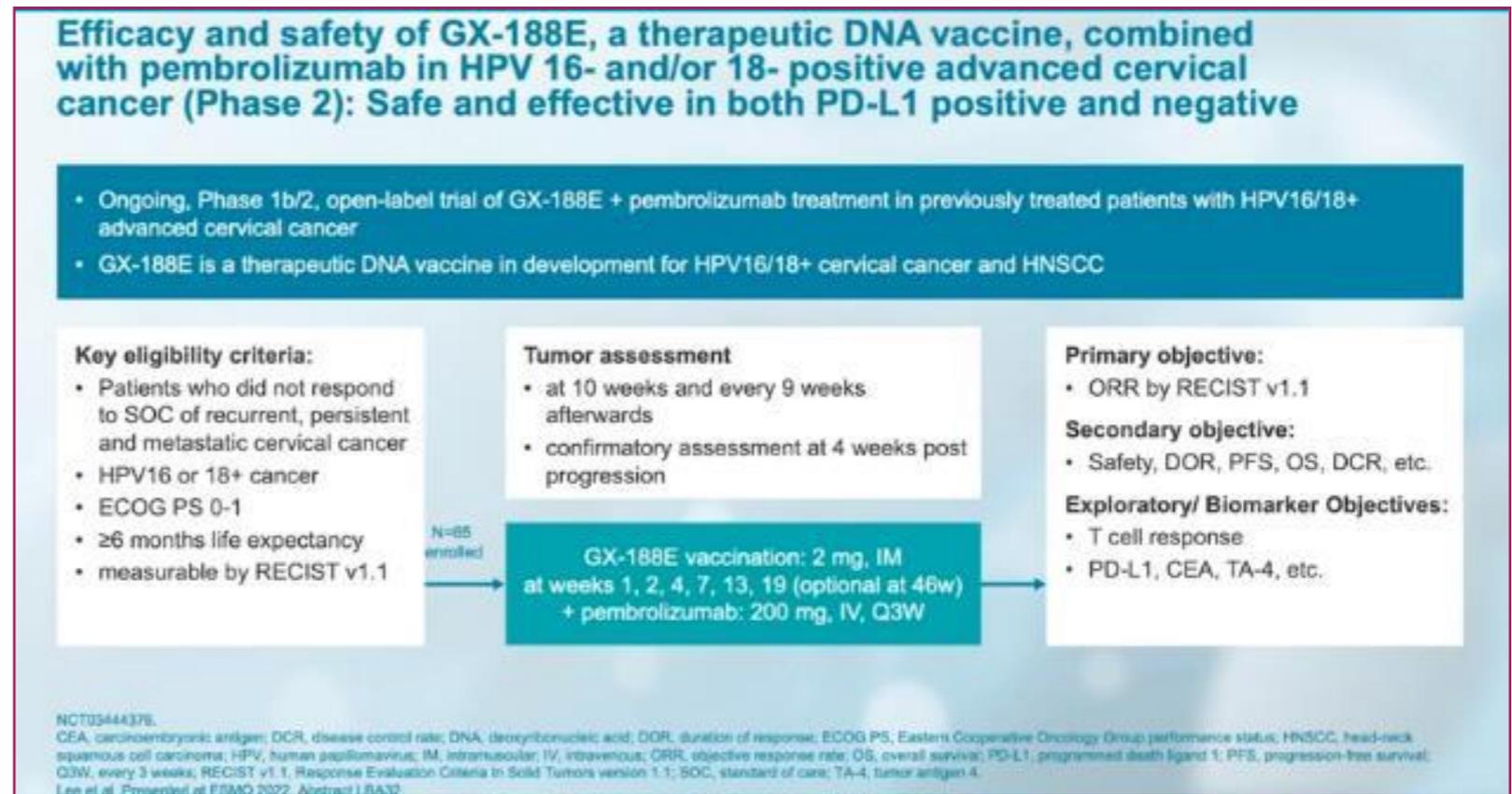


Figura 7.

sultata sicura e tollerata, e il suo profilo di sicurezza è apparso comparabile con quello di pembrolizumab in monoterapia.

Problemi aperti

Nonostante queste interessanti novità, permangono diversi problemi aperti riguardo all'impiego dell'immunoterapia nel tumore della cervice uterina.

In primo luogo, occorre individuare nuovi biomarcatori predittivi di sensibilità ai farmaci immunoterapici, perché il PD-L1 è ben lungi dall'essere un biomarcatore perfetto.

Un altro problema è quello della resistenza che si sviluppa a questi trattamenti, a cui si associa il problema dei costi elevati.

Ma il problema principale è, forse, che l'84% dei carcinomi della cervice uterina in stadio avanzato e l'88% delle morti causate da questo tumore si registrano nei Paesi in via di sviluppo; tuttavia, l'immunoterapia non è stata testata nelle pazienti con HIV (numerose in questi Paesi) e non è stata testata in modo esaustivo nelle varie etnie. Non si sa, dunque, quanto il sistema immunitario e i meccanismi di reazione ai farmaci immunoterapici possano essere influenzati da fattori diversi, fra cui, appunto, l'etnia di appartenenza e l'HIV-positività.



La chirurgia conservativa nei tumori epiteliali e non epiteliali dell'ovaio

Tratto dalla relazione di **Anna Fagotti**
Università Cattolica del Sacro Cuore; Fondazione Policlinico
Universitario 'A. Gemelli' IRCCS, Roma

Sulla base dei dati del registro SEER 2015-2019, il 12,8% delle pazienti affette da tumori dell'ovaio ha un'età al momento della diagnosi compresa fra i 15 e i 44 anni, mentre in questa stessa fascia di età la percentuale di decessi si assesta intorno al 3,9%; nonostante sia una frazione ridotta, fortunatamente, rispetto al totale delle pazienti, si tratta, comunque, di circa 38.500 casi all'anno, il che rende prioritaria la questione della chirurgia conservativa.

L'argomento risulta oggi decisamente più complesso rispetto al passato, dal momento che la discussione riguardo alla fattibilità o meno della chirurgia conservativa, o *Fertility Sparing Surgery* (FSS) si è arricchita di numerosi fattori che vanno oltre la mera stadiazione FIGO; difatti, devono essere tenuti in considerazione anche il *grading* (G), l'istotipo e la tipologia di FSS che si intende utilizzare.

FSS nei tumori epiteliali borderline

Lo studio MITO14 è uno studio retrospettivo multicentrico pubblicato nel 2022 nel quale si sono valutati gli effetti della FSS nei tumori sierosi *borderline*, in termini di percentuali di ricorrenza della malattia, di morte e di gravidanze.

Le analisi hanno mostrato che il tasso di recidiva è essenzialmente correlato alla presenza delle lesioni extra-ovariche

e alla loro natura invasiva o espansiva. Circa il 54% delle pazienti ha recidivato entro una mediana di 22 mesi dal primo intervento, e il 62% di quelle che hanno attivamente cercato il concepimento ha ottenuto almeno una gravidanza a termine.

Per quanto riguarda i soli casi con impianti peritoneali invasivi, i tassi di recidiva sono risultati superiori (85%) e le recidive sono state tutte intra-addominali. Al momento del cut-off dei dati, solo una paziente era deceduta per la malattia, e quattro pazienti delle 11 che avevano recidivato erano state sottoposte alla chemioterapia adiuvante.

Nonostante la FSS possa essere proposta a questa tipologia di pazienti, l'alto tasso di recidiva entro i 2 anni dalla chirurgia rende una eventuale gravidanza piuttosto rischiosa.

FSS nei tumori epiteliali dell'ovaio

Nei tumori epiteliali dell'ovaio, la *conditio sine qua non* che permette di valutare la fattibilità o meno di una FSS è una corretta stadiazione chirurgica, comprendente, quindi, la salpingo-ooforectomia unilaterale, curettage dell'utero, *washing* peritoneale, omentectomia infra-colica, biopsie peritoneali multiple e linfadenectomia retroperitoneale.

Dalla metanalisi di Liu et al. del 2020 – che ha utilizzato dati di 2223 pazienti sottoposte a FSS e 5809 pazienti sottoposte a chirurgie complete, provenienti da un totale di 8 studi osservazionali - è emerso come, negli stadi I chirurgicamente stadati, non vi fossero differenze in termini di sopravvivenza li-

bera da malattia (DFS) fra i due approcci; tale risultato permaneva anche valutando fattori come l'istotipo, il *grading* e i diversi stadi I (A, B o C) (**figura 1**). Nel caso della sopravvivenza globale (OS), l'unico elemento considerato durante le analisi multivariate che provocava una differenza statisticamente significativa tra i due bracci era l'aver effettuato o meno una chemioterapia adiuvante.

In una revisione sistematica del 2016 su 871 casi di pazienti sottoposte a FSS, con una mediana di età molto bassa (27 anni), il 12,1% ha avuto una recidiva e la DFS a 5 anni è risultata dell'87%.

Una revisione sistematica del 2021 ha evidenziato che nelle pazienti con tumore ovarico epiteliale sottoposte a FSS, i tassi di recidiva nell'ambito degli stadi I non sono del tutto sovrapponibili: mentre per gli stadi IA e IB il tasso di recidiva è risultato del 9,8%, tale percentuale si è alzata al 15,4% nel caso dello stadio IC; differenziando ulteriormente, si è visto che è lo stadio IC3 a pesare maggiormente su tale dato, con il 38,1% dei tumori che recidivano dopo FSS (**figura 2**).

Nel lavoro di Bentivegna et al., pubblicato nel 2015, sono state seguite 545 pazienti sottoposte a FSS; di queste, 63 (l'11,6%) hanno avuto una recidiva, nel 38% dei casi limitata all'ovaio controlaterale.

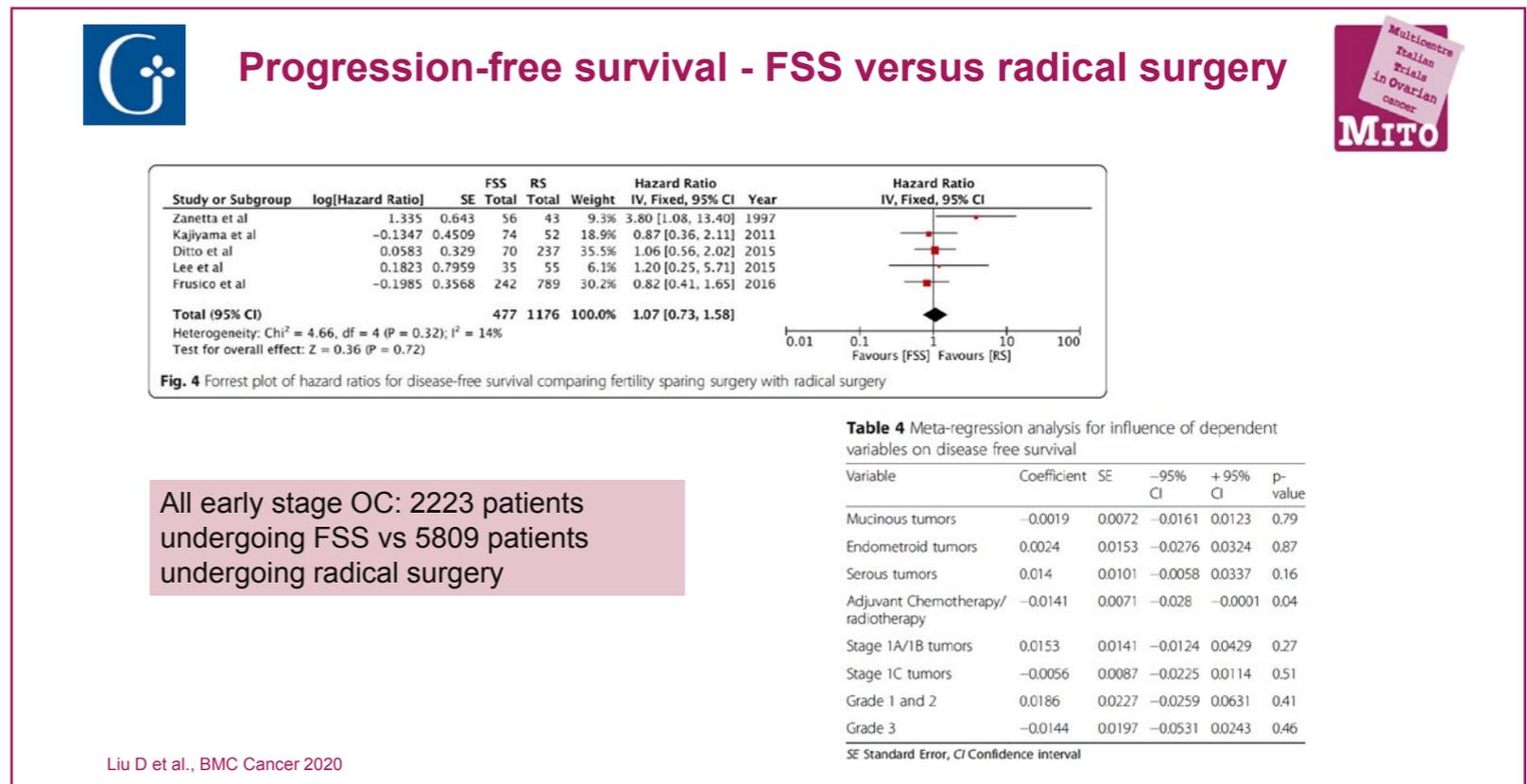


Figura 1.

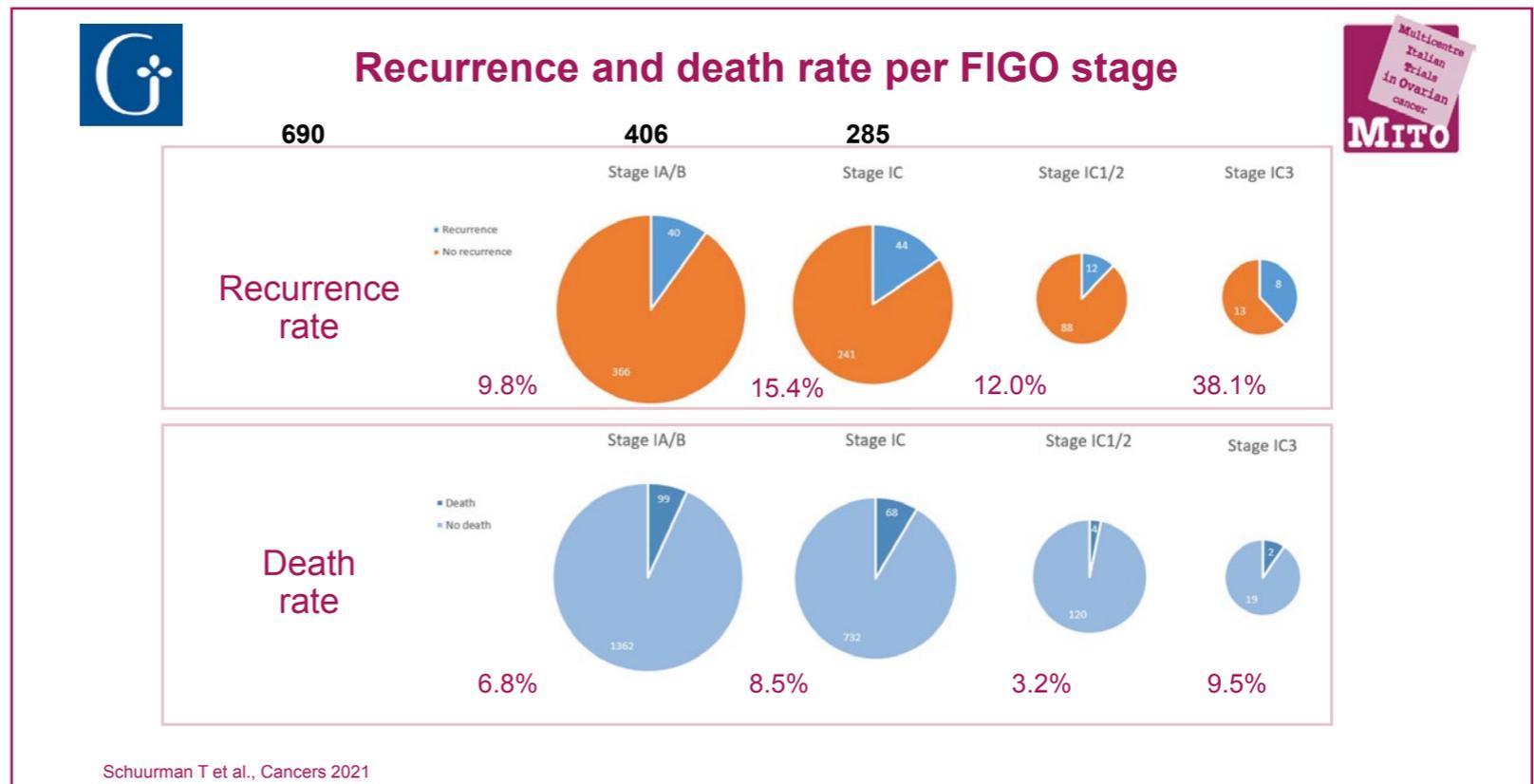


Figura 2.





Nelle 24 pazienti con recidiva ovarica isolata, tale recidiva è risultata piuttosto tardiva (tempo mediano di comparsa: 43 mesi) e delle 19 pazienti per le quali erano disponibili i dati, il 31,6% aveva effettuato una cistectomia. Tuttavia, ciò non permette di affermare se tale procedura chirurgica, rispetto all'ovariectomia, sia di per sé un fattore di rischio. Anche in questa pubblicazione è stata confermata l'influenza del *grading* sul rischio di recidiva e si è visto che i tumori G3 recidivano in un più alto numero di casi e più frequentemente a distanza, così come gli stadi IC3.

Nei tumori epiteliali a cellule chiare, ricercatori del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York (B. Manning-Geist et al., *Int J Gynecol Cancer*. 2022) hanno identificato due classi di rischio: basso (stadi IA-IC1) e alto (stadi superiori all'IC2), che si differenziano in maniera evidente per quanto riguarda sia la PFS a 5 anni [88,2% contro 63,8%] sia l'OS a 5 anni [94,9% contro 74,9%] (**figura 3**).

Un'ulteriore e interessante osservazione riguarda la presenza o meno della mutazione di p53: le pazienti con p53 mutata, sebbene molto poco numerose, hanno recidivato nel 100% dei casi. Invece, non si sono osservate differenze di comportamento biologico fra i tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI) e quelli con stabilità dei microsatelliti (MSS).

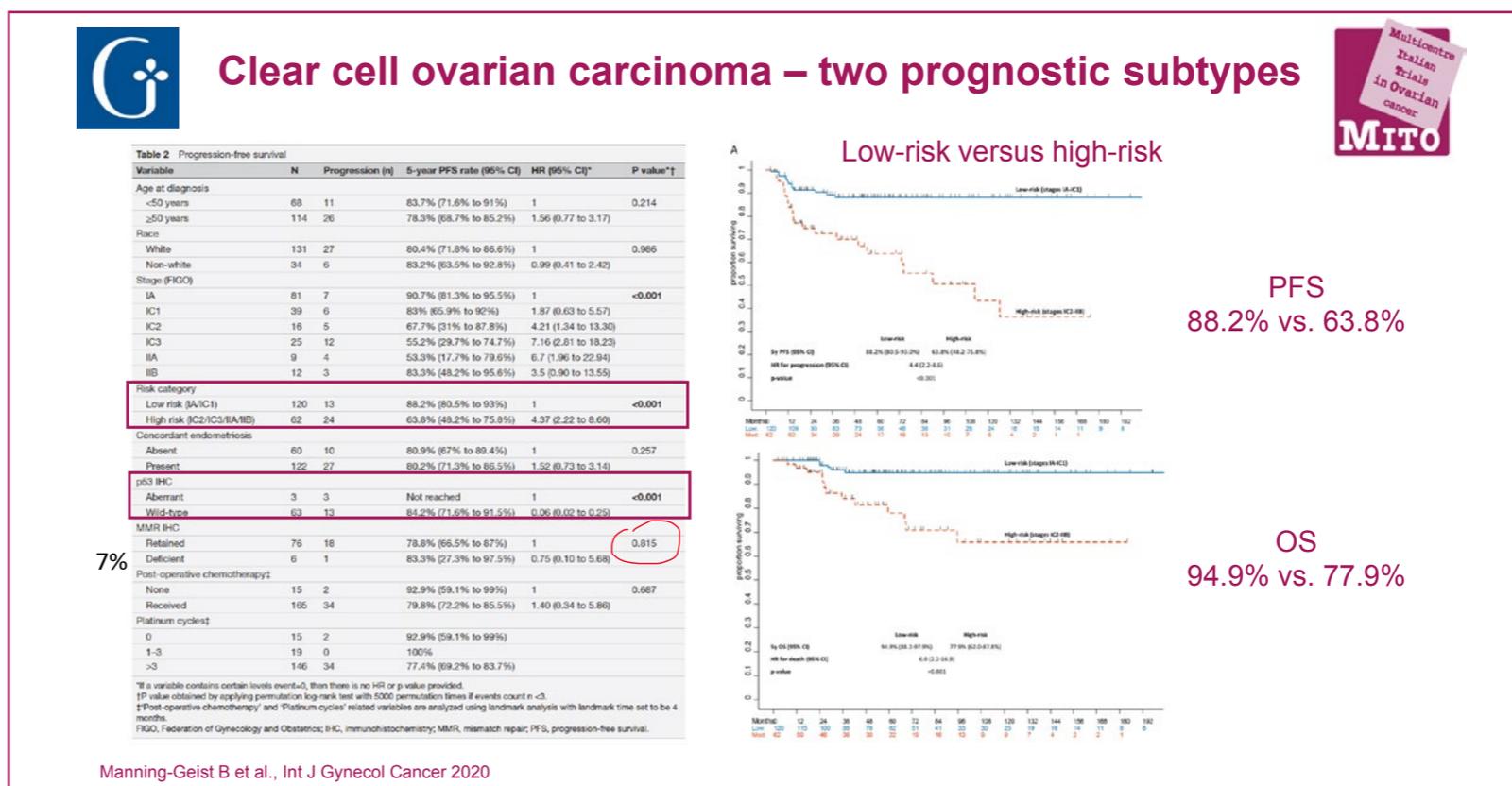


Figura 3.

La stadiazione retroperitoneale, che di per sé fa sempre parte della stadiazione chirurgica nei tumori ovarici epiteliali, è di ancor più fondamentale importanza in questo istotipo, che tende maggiormente a dare localizzazioni in tale sede. Nella popolazione dello studio, 9 pazienti erano state sottoposte a FSS, associata a *staging* chirurgico ottimale e, in sette casi, seguita dalla chemioterapia adiuvante. Per quanto la numerica sia estremamente ridotta, dopo un follow-up mediano di 95,4 mesi non sono state osservate recidive, con un'alta percentuale di gravidanze a termine.

Dato che la grande maggioranza delle recidive dei tumori a cellule chiare in stadio iniziale avviene nell'arco di 24 mesi, è ragionevole sconsigliare una gravidanza in tale arco temporale alla paziente che è stata sottoposta a FSS.

Gli outcome ostetrici della FFS nel tumore dell'ovaio sono molto incoraggianti (**figura 4**); il 67% delle pazienti che tenta di avere una gravidanza ha successo. Il concepimento ad almeno 3 mesi di distanza dall'intervento sembra essere sicuro, e non si è evidenziata nessuna associazione con un parto pre-termine, morbilità della madre o del feto e necessità di taglio cesareo.

Per quanto riguarda gli stadii II, in un'analisi del National Cancer Database (D. Nasioudis et al., *Int J Gynecol Cancer*. 2021) sono state identificate 185 pazienti, trattate tra il 2004 e il 2015, e affette da tumori in stadio II, di istologia non sierosa nel 54,1% dei casi. Quarantacinque di questi casi (il 24,3%) non erano stati sottoposti a isterectomia.

Dopo un follow-up mediano di 62,3 mesi, si sono registrati 22 decessi (11,9%), ma non si è evidenziata alcuna differenza di OS fra le pazienti con tumore in stadio IIA e quelle con tumore in stadio IIB.

In questo studio vi sono diversi fattori confondenti, in particolare le istologie variegata, ma è certamente un elemento che permette di considerare di evitare l'isterectomia in pazienti affette da tumori in stadi II senza coinvolgimento uterino allo *staging* chirurgico.

Ad oggi, secondo le linee guida ESMO-ESGO, la FSS è proponibile nel caso di tumori dell'ovaio in stadio IA-IC1 G1-2, mentre secondo le linee guida NCCN la si può proporre negli stadi IA-IC, ma solo G1. I casi IA-G3 e IC2-3 G1-G2 necessitano di una valutazione individualizzata, che tenga conto dei tassi più alti di recidiva, ma anche della presenza in letteratura di dati a favore dell'impiego della FSS.

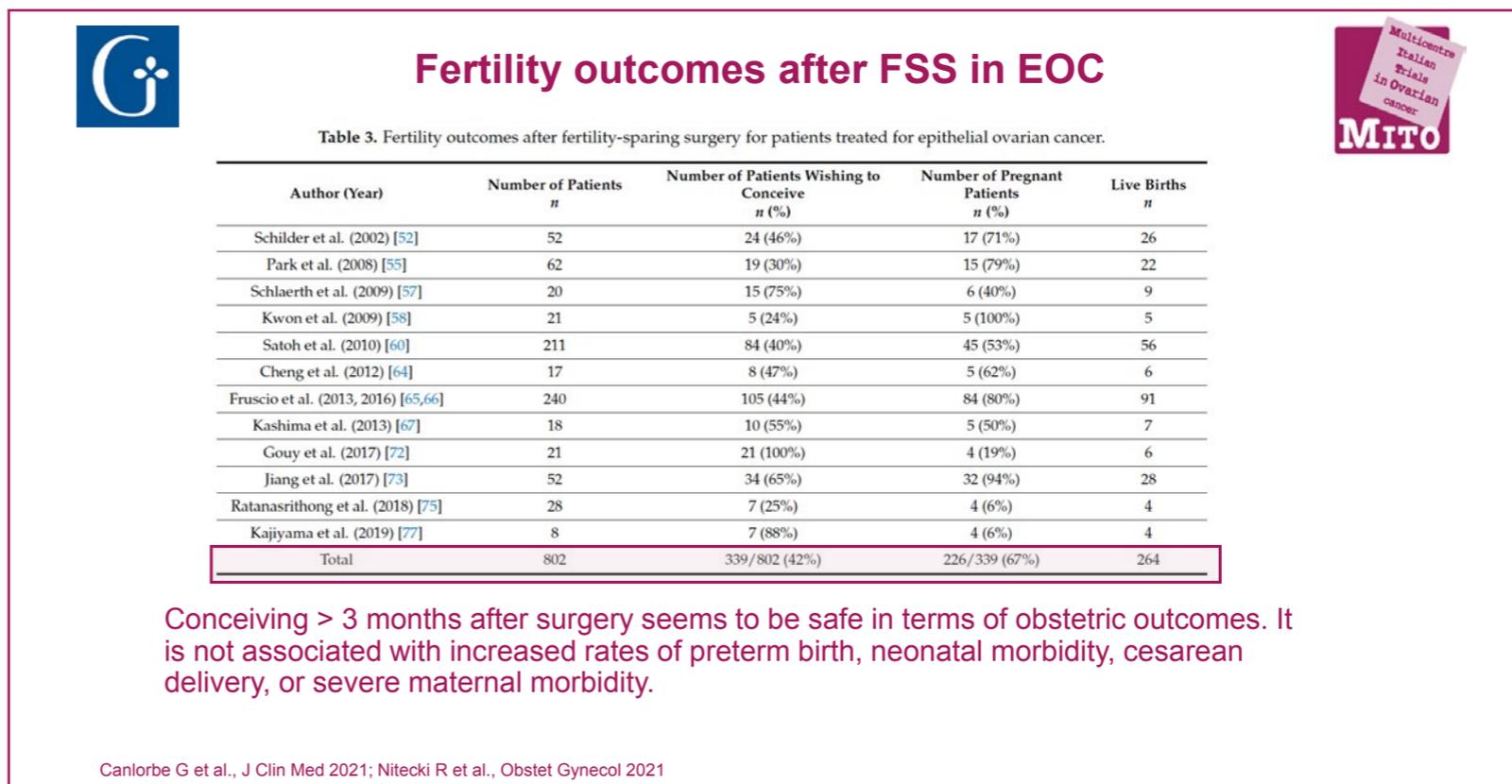


Figura 4.

Nei tumori a cellule chiare l'utilizzo della FSS è ancora controverso, ma vi sono studi che suggeriscono come possa esserci un selezionato sottogruppo di pazienti a cui essa è proponibile.

FSS nei tumori non epiteliali: i tumori maligni germinali

Nell'ambito dei tumori maligni germinali, la differenziazione istologica è estremamente variegata e complessa.

Molte delle informazioni attualmente disponibili sul trattamento dei tumori germinali e dei tumori del cordone sessuale in Italia provengono dallo studio MITO-9, una raccolta retrospettiva che ha permesso il raggiungimento di un database di considerevoli dimensioni, con un importante valore scientifico nell'ambito di patologie così rare, e quindi di difficile studio.

Uno studio di Park et al. del 2017 su 171 pazienti affette da tumori maligni germinali trattate con FSS, mostra che i fattori prognostici più importanti sono la presenza di una componente *yolk sac* e il residuo tumorale (**figura 5**).

Nell'ambito di questi tumori, i gesti chirurgici possibili sono molto numerosi; nel tempo, tuttavia, si è notata una tendenza alla riduzione dell'invasività della chirurgia in queste giovani pazienti, che non è risultata associata a un peggioramento della sopravvivenza.

Secondo le raccomandazioni di ESGO-SIO-PE, nei tumori in stadio iniziale:

- in caso di lesioni presenti su entrambe le ovaie, la ooforectomia bilaterale

completa non è consigliata; bisognerebbe tentare di conservare almeno parte del tessuto ovarico e l'utero, salvo che in presenza di alterazioni genetiche delle gonadi;

- se il tumore è monolaterale, la ooforectomia completa unilaterale è, invece, corretta;
- la cistectomia, specie dei tumori cistici, non è consigliata;
- non è necessaria la biopsia dell'ovaio controlaterale se esso risulta macroscopicamente libero da malattia, dato che espone al rischio di creazione di aderenze cicatriziali che riducono la funzionalità ovarica.

La FSS va presa in considerazione anche nei tumori in stadio avanzato, data l'alta chemo-sensibilità che caratterizza la patologia; nei rari casi in cui vi sia ancora malattia residua dopo il trattamento sistemico, può essere valutato un secondo tentativo di citoriduzione.

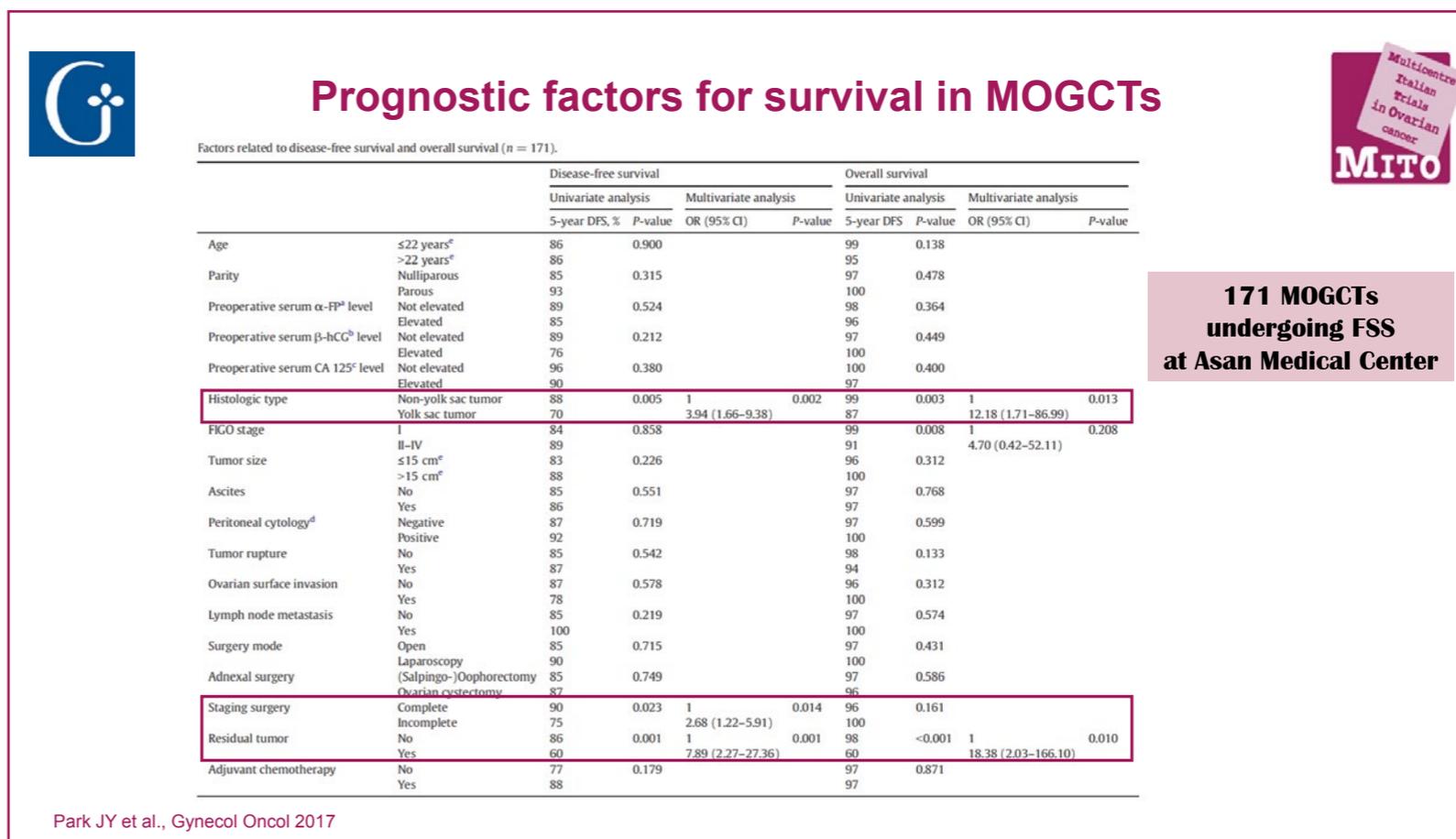


Figura 5.

FSS nei tumori non epiteliali: i tumori maligni del cordone sessuale

Analogamente ai tumori germinali, i tumori del cordone sessuale in stadio iniziale sono caratterizzati da un ottimo outcome successivo alla FSS, sovrapponibile a quello della chirurgia estensiva; pertanto, ove possibile, l'FSS andrebbe sempre effettuata nelle pazienti affette da questi tumori.

La stadiazione chirurgica è mandatoria, come nel caso dei tumori epiteliali, ma in presenza di linfonodi macroscopicamente indenni la linfoadenectomia non è necessaria.

In pazienti affette da tumore a cellule della granulosa di tipo adulto, è stata osservata una DFS a 10 anni nettamente più bassa in caso di cistectomia rispetto alla salpingo-ooforectomia unilaterale (70% contro 16%); in questi casi, quindi, va sempre effettuata una procedura monolaterale completa (**figura 6**).

Nei tumori a cellule della granulosa giovanili questa differenza sembra essere meno importante, con una percentuale di recidiva più bassa (il 6,8%), che potrebbe consentire di effettuare una cistectomia; al tempo stesso, tuttavia, l'esiguità numerica della popolazione osservata non rende definitive tali indicazioni.

Negli stadi avanzati, il management chirurgico iniziale è molto complesso; la FSS non è da escludere a priori, ma va discussa in sede multidisciplinare in centri di esperienza. In caso di presenza di resezione iniziale incompleta e malattia macroscopica residua successiva alla chemioterapia (che è sempre raccomandata), un secondo tentativo di citoreduzione può essere preso in considerazione.

Gli outcome ostetrici successivi alla FSS sono incoraggianti, con una percentuale di successo alta, per quanto il valore del dato sia certamente inficiato dall'esiguità numerica.

FSS in granulosa cell tumors		MITO9
	Juvenile (Bergamini 2020)	Adult (Bergamini 2019)
	15 FSS vs 2 Radical	78 FSS vs 161 Radical Surgery
5-yr DFS	2 CYS + 2CYS-> USO 90-100%	87%(RS) 84%(USO) 82% (CYS->USO) 25% (CYS)
10-yr DFS	na	75%(RS) 70%(USO) 41% (CYS->USO) 16% (CYS)
Recurrence rate	6.8%	24.3% median time to recurrence 57 months FSS 37.2% (++) pelvic vs RS 18%
MIS	no impact	no impact
Adjuvant CHT	?	NO
SERTOLI-LEYDIG CELL TUMOR Similar rate of relapse between FSS and RS if stage 1, but histological grade and subclassification are important		

Figura 6.



Preservazione della fertilità nei tumori dell'ovaio: non solo chirurgia

Tratto dalla relazione di **Giorgia Mangili**
UO di Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano

Il tema della preservazione della fertilità è di grande importanza per le donne che ricevono una diagnosi di tumore dell'ovaio quando sono ancora in età riproduttiva e non hanno ancora avuto figli. La fertilità, infatti, è stata indicata dalle pazienti come uno dei fattori determinanti per la loro qualità di vita dopo il trattamento.

Nelle donne con tumore ovarico, la fertilità viene in genere compromessa dall'intervento chirurgico. Molto spesso, soprattutto nei casi con malattia in stadio avanzato, la chirurgia prevede l'asportazione di entrambe le ovaie e relative tube di Falloppio (anniectomia bilaterale). Solo in casi selezionati, cioè con malattia limitata a un solo ovaio e in una paziente ancora in età fertile, è possibile effettuare una chirurgia conservativa (*Fertility Sparing Surgery, FSS*), risparmiando l'ovaio controlaterale non colpito dalla malattia.

Oltre che dalla chirurgia, la fertilità può essere compromessa in misura maggiore o minore anche dai trattamenti che le pazienti devono effettuare dopo l'intervento, in particolare la chemioterapia. È noto, infatti, che alcuni farmaci chemioterapici, fra cui gli agenti alchilanti, come la ciclofosfamide, e i sali di platino, possono dare tossicità importanti a livello ovarico (**figura 1**); il carboplatino, in particolare, è segnalato come farmaco mediamente gonadotossico. Pertanto, anche le pazienti sottoposte a una chirurgia conservativa possono es-

sere a rischio di infertilità, qualora debbano effettuare la chemioterapia dopo l'intervento.

Le tecniche non chirurgiche di preservazione della fertilità, quando proporle?

Il tema della preservazione della fertilità, dunque, dovrebbe essere discusso con le pazienti giovani, ancora in età riproduttiva, subito dopo la diagnosi di tumore ovarico e prima della pianificazione del trattamento.

Al di là della chirurgia conservativa, le tecniche non strettamente chirurgiche di preservazione della fertilità attualmen-



Dott.ssa Giorgia Mangili

Tumore dell'ovaio, quali sono le possibilità non chirurgiche di preservazione della fertilità?

 **GUARDA IL VIDEO**

te disponibili sono essenzialmente due: la crioconservazione degli ovociti e la crioconservazione del tessuto ovarico. La crioconservazione degli ovociti consiste nel congelamento di ovociti in azoto liquido al fine di conservarli nel tempo. Le pazienti che intendono ricorrere a questa opzione devono prima sottoporsi a una stimolazione ovarica con una terapia ormonale, per indurre l'ovulazione e ottenere la maturazione contemporanea di più follicoli, che andrà monitorata con ecografie seriate e dosaggi ormonali. Si esegue quindi il prelievo degli ovociti, che viene effettuato per via transvaginale, sotto guida ecografica e in analgesia o in sedazione profonda. La quantità e la qualità degli ovociti recuperati diminuisce naturalmente con l'età; pertanto, per ottenere risultati migliori è consigliabile procedere alla crioconservazione entro i 35 anni. La crioconservazione del tessuto ovarico prevede, invece, il congelamento e poi l'asportazione di piccoli pezzi di tessuto ovarico che vengono crioconservati e successivamente reimpiantati nella cavità addominale, di solito a livello ovarico. In una paziente con tumore dell'ovaio, tuttavia, questo tipo di tecnica attualmente è sconsigliata, perché implica la possibilità di reimpiantare nella paziente un tessuto neoplastico.

Quando proporre la crioconservazione ovocitaria alle pazienti? Teoricamente, il ricorso a questa tecnica potrebbe essere effettuato in una fase di prevenzione, alla diagnosi, oppure dopo i trattamenti (**figura 2**).

Anche se, attualmente, non esistono approcci standard su questo aspetto, la crioconservazione degli ovociti è sconsigliata in fase diagnostica, in presenza di una massa annessiale sospetta, prima dell'intervento chirurgico, in primo luogo perché in questa fase non si ha ancora la certezza dell'effettiva presenza di una neoplasia, in secondo luogo perché la tecnica richiede di pungere l'ovaio per recuperare gli ovociti (*spilling*), con il rischio, qualora vi fosse un tumore, di disseminazione tumorale e di peggioramento della prognosi della paziente.

Dopo la chirurgia, bisogna valutare caso per caso, in base al tipo di neoplasia e di terapia antitumorale che dovrà effettuare la paziente, e, di conseguenza, decidere se e quando proporre la crioconservazione ovocitaria. In linea generale, se è giovane e dovrà essere sottoposta a un trattamento chemioterapico, l'intervallo di tempo fra l'intervento chirurgico e l'inizio della

Chemotherapeutic agents commonly used in the treatment of adult and pediatric ovarian cancers and the risk of infertility

Chemotherapeutic agent	Class of anti-neoplastic drug	Cell cycle effect	Risk of infertility
Cyclophosphamide	Alkylating agent	Cell cycle non-specific	High risk
Doxorubicin	Anthracyclines	Cell cycle non-specific	Medium risk
Carboplatin Cisplatin	Platinum analogs	Cell cycle non-specific	Medium risk
Paclitaxel	Taxanes	M phase	Low risk
Vincristine	Vinca alkaloid	M phase	Low risk
Dactinomycin	Antitumor antibiotic	Cell cycle non-specific	Medium – low risk
Bleomycin	Antitumor antibiotic	G2 - M phase	Low risk
Etoposide	Topoisomerase II inhibitor	G1 - S phase	Low risk
Methotrexate	Antimetabolites	S phase	Low risk
5-Fluorouracil		S phase	Low risk

Figura 1. Agenti chemioterapici comunemente utilizzati per il trattamento dei tumori ovarici e rischio di infertilità associato.

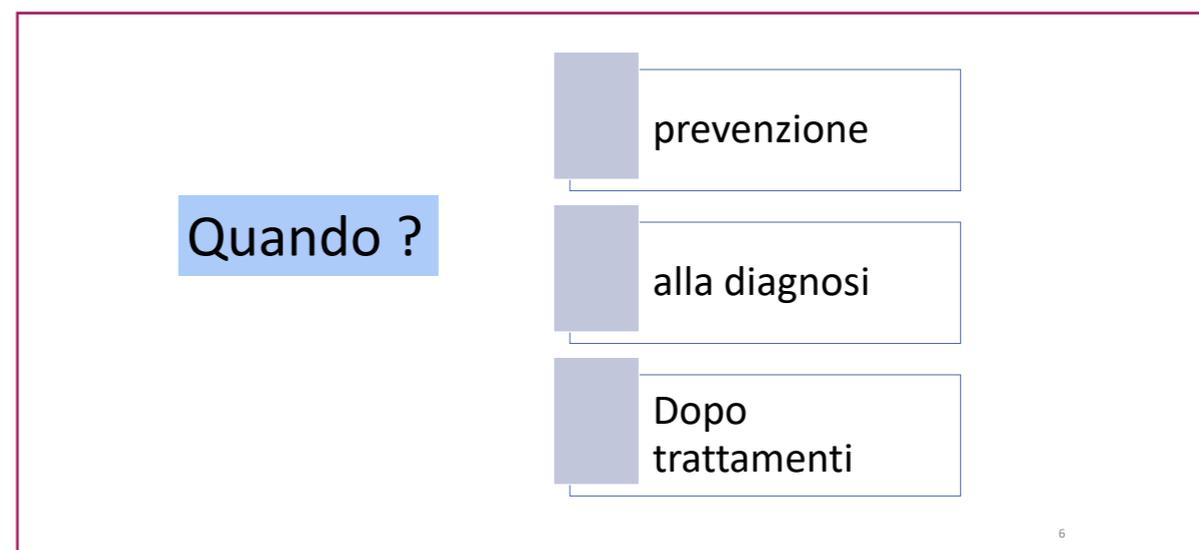


Figura 2. Quando proporre alla paziente una tecnica non chirurgica di preservazione della fertilità?

chemioterapia può essere un momento adatto per procedere al recupero degli ovociti e alla loro crioconservazione. Ci sono situazioni, invece, come la presenza di un tumore germinale, in cui occorre iniziare subito il trattamento chemioterapico e quindi non si hanno a disposizione i 10-14 giorni necessari per poter applicare questa tecnica; in tal caso, in alcune pazienti si può procedere alla crioconservazione ovocitaria 6-12 mesi dopo il termine della chemioterapia.

La preservazione della fertilità nelle pazienti portatrici di mutazioni di BRCA

Un caso in cui la crioconservazione degli ovociti può essere proposta in una fase di prevenzione è quello delle donne portatrici note di una mutazione dei geni BRCA 1 o 2. Il tema è ancora oggetto di dibattito, ma nelle pazienti che hanno un rischio oncologico aumentato, come appunto quelle BRCA-mutate, pensare alla preservazione della fertilità prima di un'eventuale diagnosi di tumore, giocando d'anticipo, è senz'altro opportuno se la donna è ancora in età fertile e desidera per il futuro una gravidanza.

Considerando solo il tumore ovarico, la crioconservazione degli ovociti potrebbe non essere strettamente necessaria, dal momento che l'età media dell'infertilità si attesta sui 41 anni e nella maggior parte dei casi il tumore dell'ovaio nelle donne BRCA-mutate viene diagnosticato dopo i 40 anni. In questo caso, dunque, un'eventuale annessiectomia profilattica effettuata dopo i 40 anni non avrebbe alcun impatto sull'attività riproduttiva e sulla fertilità. Occorre considerare, tuttavia, che le donne con mutazioni di BRCA sono anche a rischio aumentato di tumore della mammella, oltre che di tumore ovarico, e non sono infrequenti i casi di diagnosi in pazienti di 30-35 anni, che non hanno ancora completato la ricerca di prole e devono sottoporsi a un trattamento chemioterapico, a volte associato anche a un trattamento ormonale che dura anni.

Qual è, dunque, il momento corretto per avviare queste pazienti a una crioconservazione ovocitaria? Tenendo conto del fatto che nelle donne sotto i 35 anni sono necessari circa 15 ovociti crioconservati per avere l'80% di possibilità di una gravidanza e che dopo i 36 anni, anche aumentando il numero di ovociti crioconservati, la possibilità scende sotto il 40%, nelle donne con mutazioni di BRCA, che già di per sé presentano una fertili-



tà ridotta, è opportuno proporre una crioconservazione ovocitaria intorno ai 30 anni, quando si ha una riserva ovarica migliore dal punto di vista sia quantitativo sia qualitativo, in modo da mettere da parte un patrimonio ovocitario adeguato in vista dei trattamenti che, in caso si sviluppi un tumore, la paziente dovrà effettuare dopo la chirurgia; trattamenti che, nel caso del carcinoma mammario, quasi sempre riducono la fertilità (**figura 3**).

Le donne portatrici di mutazioni di BRCA, dunque, devono essere informate adeguatamente non solo sul rischio aumentato di sviluppare una neoplasia ovarica o mammaria, ma anche sulla possibilità di preservazione della fertilità mediante la crioconservazione degli ovociti, per prendere decisioni consapevoli e condivise sull'opportunità di sottoporvisi. D'altro canto, è stato dimostrato che non vi sono controindicazioni oncologiche sull'impiego delle tecniche per la preservazione della fertilità nelle pazienti BRCA-mutate e che tutte le pratiche connesse all'induzione dell'ovulazione e alla crioconservazione non aumentano il rischio di sviluppare un tumore dell'ovario o della mammella.

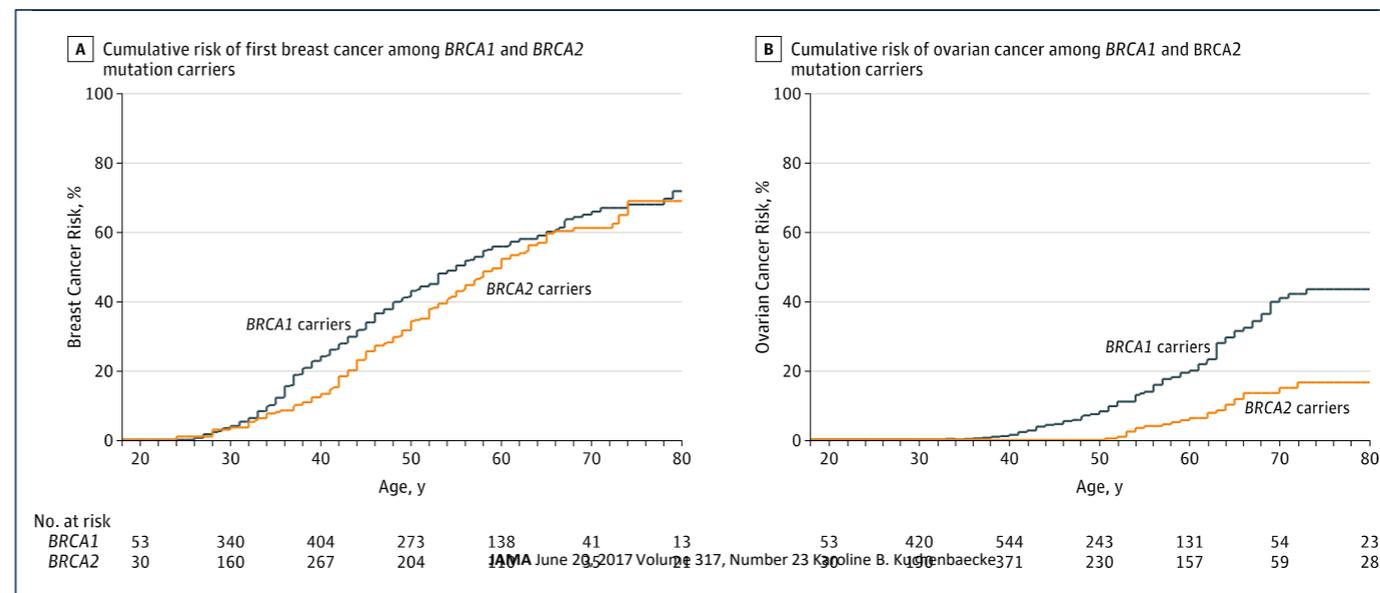
La preservazione della fertilità nelle pazienti con tumori ovarici *borderline*

I tumori ovarici *borderline* sono neoplasie relativamente rare – rappresentano circa il 10-20% di tutti i tumori ovarici epiteliali – che possono colpire anche donne giovani e sono caratterizzati da una buona prognosi e da eccellenti tassi di sopravvivenza. Dal momento che nel caso di questi tumori l'età alla quale viene posta la diagnosi è significativamente più bassa

rispetto ai tumori ovarici epiteliali invasivi, e spesso i tumori *borderline* vengono diagnosticati in donne che non hanno ancora completato la ricerca di prole, il tema della preservazione della fertilità in queste pazienti deve essere considerato attentamente al momento della pianificazione del trattamento. Data la buona prognosi dei tumori ovarici *borderline*, per le giovani donne che desiderano avere figli si può prendere in considerazione la chirurgia conservativa. Al tempo stesso però, non bisogna dimenticare che questi tumori possono recidivare e, seppur raramente, andare incontro a una trasformazione maligna.

I dati di letteratura su questo tema sono limitati. È noto che la maggior parte delle donne con una diagnosi di tumore ovarico *borderline* concepisce in modo naturale e uno studio retrospettivo italiano di Candotti et al., pubblicato nel 2020, ha

Mutazione BRCA : quando ?



Nelle donne sotto i 35 anni sono necessari circa 15 ovociti crioconservati per avere l' 80% di possibilità di avere una gravidanza
Dopo i 36 anche se aumentano il numero di ovociti crioconservati la possibilità scende sotto il 40%

«*Elective fertility preservation at about 30 years is a valuable alternative and deserves consideration* (in particular in nulliparous women who do not yet consider parenthood at 30 y)»

Figura 3. Quando proporre la crioconservazione ovocitaria nelle donne BRCA-mutate?

mostrato che i fattori più importanti nel determinare la percentuale di gravidanze dopo una FSS sono il desiderio di gravidanza e l'età (≤ 35 anni vs > 35 anni) (**figura 4**). Tuttavia, gli autori concludono che un *counseling* sulla fertilità dovrebbe essere parte integrante della gestione clinica delle pazienti che presentano un tumore ovarico *borderline* e dopo l'intervento queste donne dovrebbero essere sottoposte alla crioconservazione degli ovociti, a maggior ragione se di età superiore ai 35 anni al momento della diagnosi. In modo da poter disporre di un patrimonio ovocitario che permetterà successivamente di avere una gravidanza.

La questione è ancora più importante per le donne con tumore ovarico *borderline* in cui si manifesta una recidiva, che può essere anche bilaterale e per la quale occorre effettuare nuovamente un intervento chirurgico. È dunque importante valutare bene le pazienti fin dall'inizio del percorso terapeutico, per cercare di capire se presentano fattori di rischio di recidiva e, in questo caso, proporre la crioconservazione ovocitaria, al fine di salvaguardare la fertilità per il futuro. Infatti, maggiore è il numero di chirurgie praticate sull'annesso e minore sarà la possibilità della donna di avere gravidanze, possibilità che sarà compromessa in modo definitivo qualora si renda necessaria l'asportazione completa di entrambe le gonadi. I dati di letteratura in questo ambito sono estremamente limitati.

Nel 2020 sono stati pubblicati sul *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* i risultati dell'esperienza su due pazienti con recidiva di tumore ovarico *borderline*

che erano state sottoposte a crioconservazione degli ovociti al momento della diagnosi di recidiva, prima della nuova chirurgia. In un caso è stata effettuata una sola stimolazione ormonale, con la quale sono stati recuperati 15 ovociti; nel secondo caso la paziente è stata sottoposta a tre stimolazioni successive, con il recupero di 14 ovociti. In entrambi i casi le pazienti sono state trattate anche con l'inibitore dell'aromatasi letrozolo per evitare picchi estrogenici e gli autori concludono che i due casi suggeriscono come l'iperstimolazione ovarica e il recupero degli ovociti prima di un intervento programmato per una recidiva di tumore ovarico *borderline* siano fattibili.

In una lettera di commento pubblicata sullo stesso numero della rivista, tuttavia, altri autori evidenziano che ci sono ancora alcune domande importanti a cui occorre dare risposta:

1. La procedura di criopreservazione degli ovociti prima della

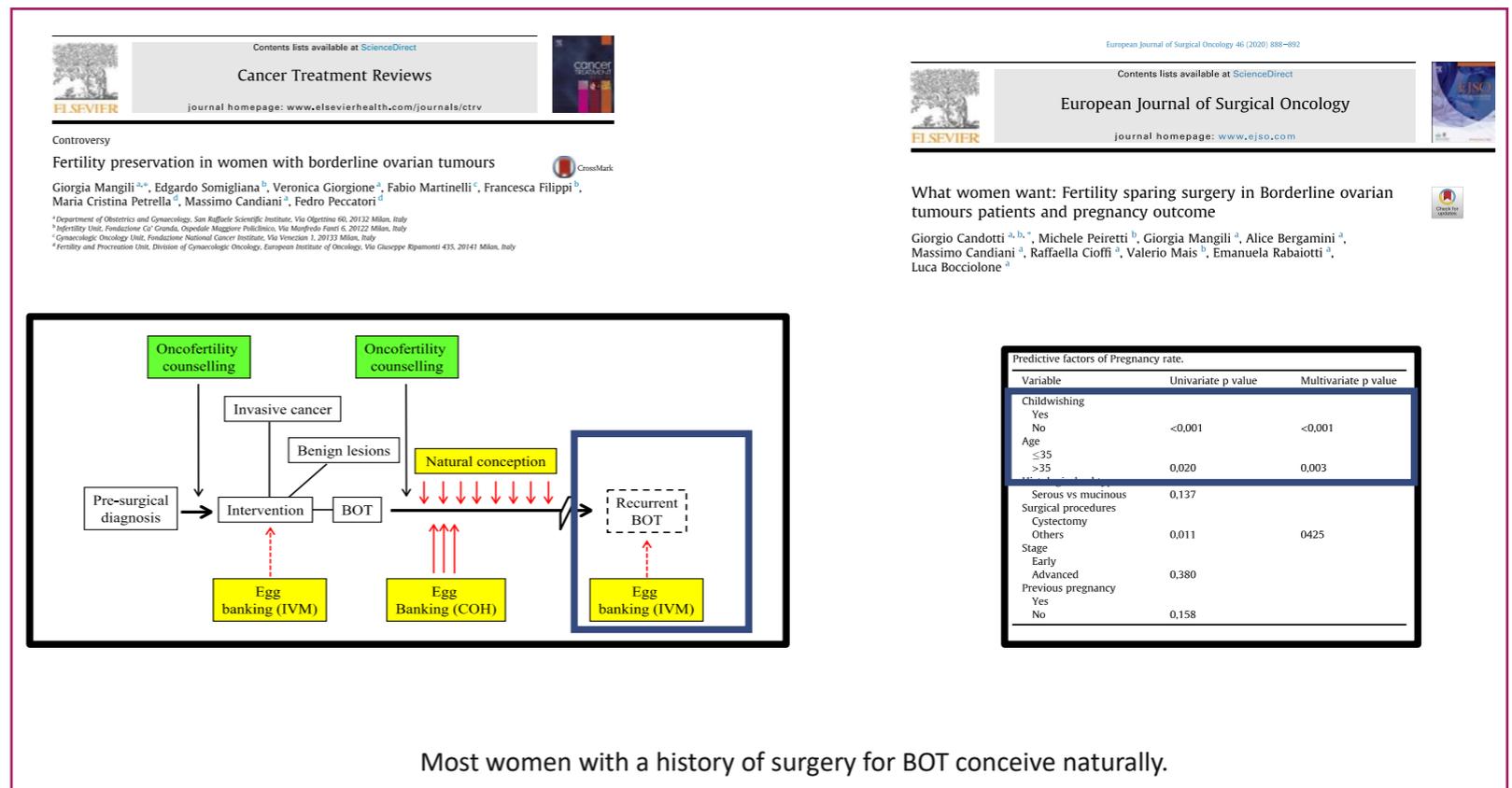


Figura 4.

chirurgia è davvero sicura?

2. La crioconservazione degli ovociti è realmente fattibile quando vi è una recidiva di un tumore ovarico *borderline*?

3. La preservazione della fertilità è davvero necessaria?

Gli autori concludono che il tema della gestione della fertilità nelle pazienti con recidiva di tumore ovarico *borderline* è ancora controverso, ma in ogni caso consigliano la centralizzazione dei casi e l'invio delle pazienti a centri ad alto volume, dove siano presenti esperti in medicina riproduttiva, ecografisti e oncologi dedicati, che possano presentare alla donna le opzioni disponibili e discutere collegialmente il caso, in modo da evitare di proporre la procedura in presenza di un tumore ovarico *borderline* che è progredito verso un tumore sieroso. Secondo gli autori, inoltre, la crioconservazione degli ovociti andrebbe evitata anche nelle pazienti che presentavano un residuo di malattia dopo il primo intervento e in quelle che presentano impianti invasivi. Per quanto riguarda l'utilizzo del letrozolo, nel commento si sottolinea che non vi sono dati a supporto dell'efficacia del farmaco in questo contesto.

La preservazione della fertilità nelle pazienti con tumori epiteliali invasivi

I dati disponibili sulla pratica di crioconservazione degli ovociti nelle pazienti con tumori epiteliali invasivi sono ancora più limitati rispetto ai tumori ovarici *borderline* (**figura 5**).

In letteratura è presente un solo *case report* e non si sa ancora se la procedura sia controindicata o meno nelle donne con questi tumori. Secondo le raccomandazioni elaborate in un consensus da esperti del network nazionale francese dedicato ai tumori ginecologici rari, i tumori mucinosi e quelli a cellule chiare non sono ormono-dipendenti, per cui in questi casi, almeno in teoria, la crioconservazione degli ovociti dovrebbe essere fattibile in sicurezza. Per quanto riguarda, invece, i tumori

sierosi di basso grado e quelli endometrioidi, la procedura potrebbe essere controindicata praticamente in tutti i casi, seppure in assenza di dati a supporto di questa raccomandazione, perché si tratta di tumori potenzialmente ormono-sensibili e con recettori ormonali. La crioconservazione degli ovociti è controindicata anche in presenza di tumori mucinosi infiltrativi, che sono ritenuti quelli a prognosi peggiore, sebbene, anche in questo caso, non vi siano evidenze al riguardo; pertanto, non è chiaro se la controindicazione sia legata alla cattiva prognosi o alla paura che la stimolazione ormonale possa cambiare la storia naturale della malattia, a causa dell'ormono-sensibilità del tumore, cosa che non avviene per altri tumori ormono-sensibili, quali il tumore della mammella.

La preservazione della fertilità nelle pazienti con tumori della linea germinale

Per quanto riguarda i tumori della linea germinale, tumori rari che colpiscono prevalentemente donne in età riproduttiva, di nuovo non ci sono dati in letteratura che controindichino



Figura 5.

l'utilizzo della crioconservazione degli ovociti. La chirurgia conservativa in queste pazienti è associata ad outcome oncologici eccellenti, sia in caso di malattia in stadio iniziale sia di malattia avanzata. È difficile che queste pazienti diventino sterili e i tassi di gravidanza sono buoni (80% circa). Tuttavia, bisogna tenere conto del fatto che dopo una chemioterapia in base platino non abbiamo dati certi sulla fertilità a lungo termine, per cui non si sa, per esempio, se una paziente che oggi ha 15 anni, quando ne avrà 40 dovrà ricorrere magari una fecondazione eterologa, qualora desiderasse una gravidanza, perché non ha più un patrimonio ovocitario adeguato e quindi prima di una chemioterapia è possibile eseguire una crioconservazione ovocitaria in sicurezza.

Per le pazienti che non hanno la necessità di iniziare una chemioterapia non ci sono controindicazioni alla crioconservazione degli ovociti e viene consigliato un follow-up non solo oncologico, ma anche riproduttivo, che prevede una valutazione della conta follicolare e dell'ormone antimülleriano (AMH): nelle pazienti che mostrano una riduzione della riserva ovarica sarà indicata una crioconservazione. Nelle pazienti, invece, che devono effettuare la chemioterapia, specie se la malattia è in stadio avanzato occorre iniziare subito il trattamento e non c'è tempo per la procedura di prelievo degli ovociti per la crioconservazione; in questo caso la crioconservazione ovocitaria può essere proposta anche in un secondo tempo, 6-12 mesi dal termine della chemioterapia, sebbene con risultati non eccezionali.

In letteratura è riportato il caso di quattro pazienti affette da tumori della linea germinale, di cui due molto giovani e con malattie estremamente avanzate. Due pazienti che avevano livelli sierici di AMH normale hanno poi partorito senza nessun tipo di problema di infertilità; le altre due, quelle più giovani, presentavano bassi livelli di AMH, predittivi di una riserva ovarica fortemente impoverita, per cui sono state sottoposte a un protocollo di stimolazione ovarica, ottenendo in un caso sei ovociti e nell'altro otto (**figura 6**).

Per quanto riguarda i tumori ovarici stromali, non ci sono raccomandazioni riguardo alla tempistica delle eventuali procedure di preservazione della fertilità da proporre alla paziente. Come regola generale, l'opzione della crioconservazione ovocitaria andrà discussa solo nel contesto di una dimostrata infertilità dopo il trattamento per un tumore stromale del cordone sessuale, ma non in un contesto di prevenzione.

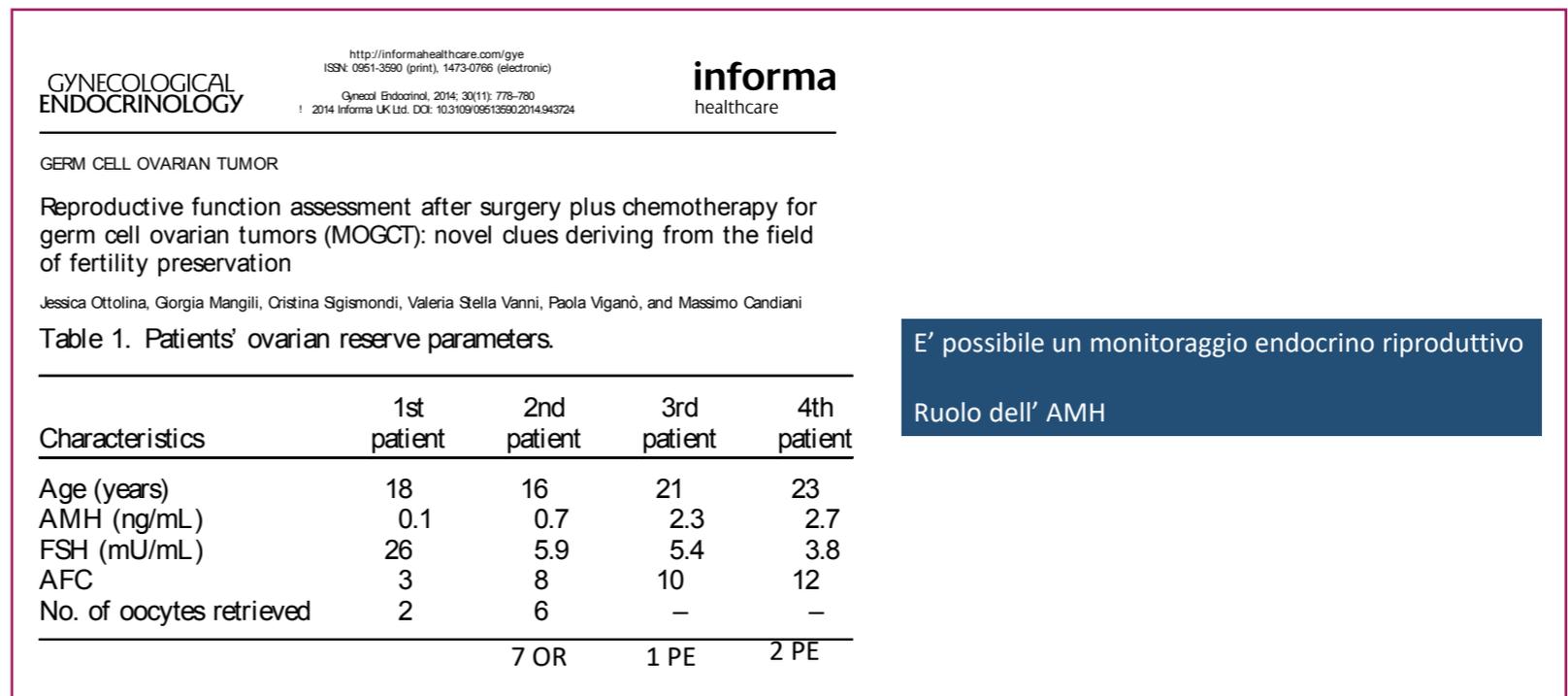


Figura 6.

Inventiamo da sempre per un solo grande scopo: la Vita.

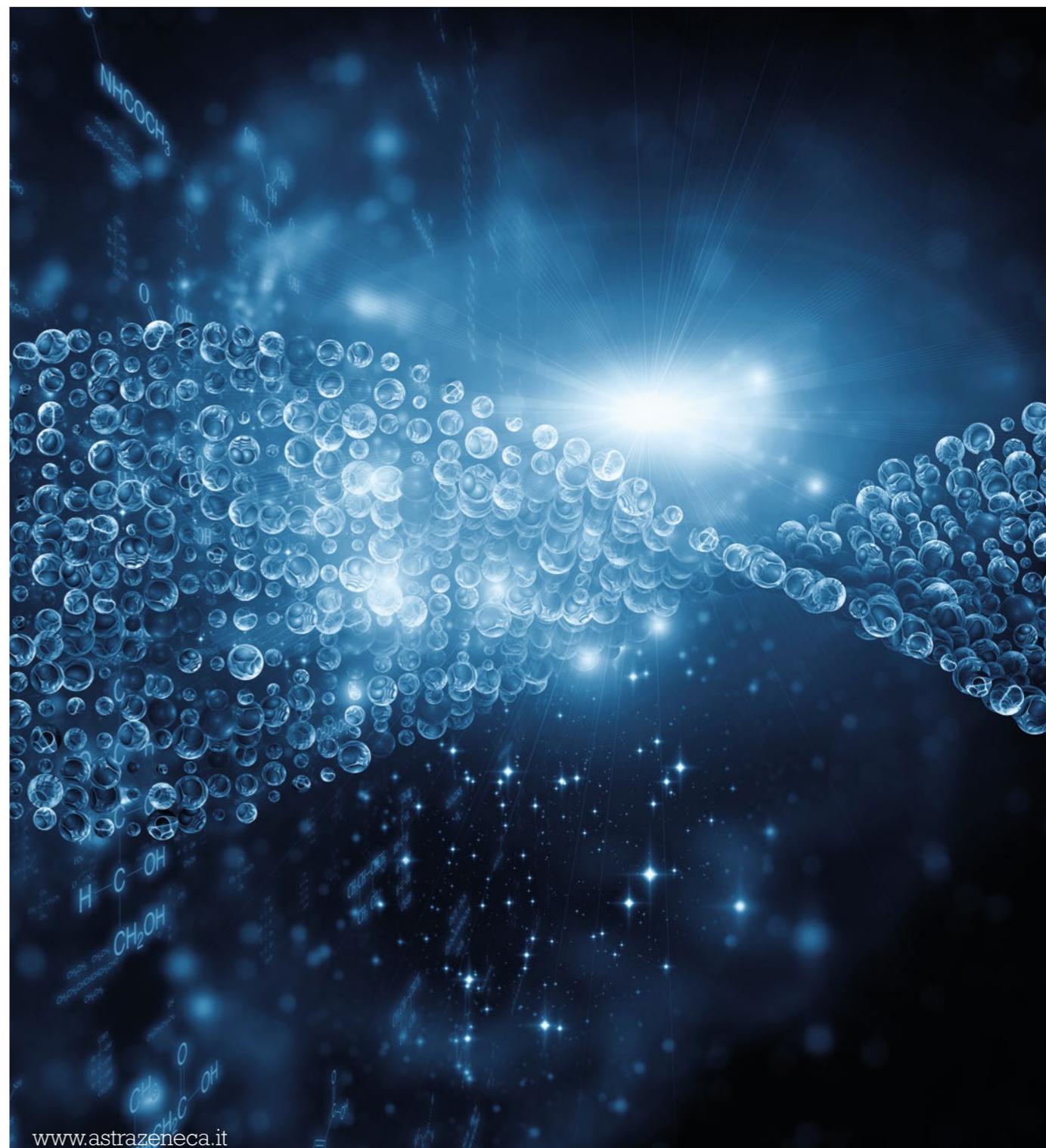
Da oltre 65 anni in Italia e da 132 nel mondo, abbiamo rivoluzionato i paradigmi terapeutici per decine di patologie. La nostra missione è scoprire, sviluppare, rendere disponibili prodotti e servizi innovativi che salvino e migliorino le Vite delle Persone in tutto il mondo.



IT - NON - 08651 - J - 03 - 2025



Dove la scienza può arrivare.



www.astrazeneca.it



◀ COLORIAMO DI VITA IL FUTURO ▶

Le sfumature di colore possono trasformare un quadro, a volte rendendolo un capolavoro. La ricerca in oncologia procede a piccoli tratti di colore e a volte basta una sfumatura per restituire alla vita il suo tempo. Noi siamo impegnati a trovare queste sfumature, insieme, per tutte le donne e gli uomini che lottano e lotteranno contro il cancro.

Sei interessato ai report delle riunioni del gruppo MITO?

Consulta gli speciali di PharmaStar già pubblicati



MITO 2022



MITO 2021/2



MITO 2021/1



MITO 2020/2



MITO 2020/1



MITO 2019



MITO 2018

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano

info@medicalstar.it – www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

Testi, videointerviste ed editing



Valentina Tuninetti

Testi



Margherita Turinetti

Testi



Silvana Giaretto

Testi



Elisa Spelta

Testi

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci

