

volumeuno

Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Coordinatori scientifici

Paolo Bruzzi, Nicoletta Colombo, Domenica Lorusso

La terapia di prima linea

Autori

Claudia Andretta

Alessandra Bologna

Federico Giorgio Ferrari

Maria Elisabetta Filieri

Francesca Pella

Matilde Pensabene

Giuseppa Scandurra

Giorgio Valabrega

Antonella Viterbo

Marinella Zilli

ACC  MED

ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA



volumeuno

Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Coordinatori scientifici

Paolo Bruzzi, Nicoletta Colombo, Domenica Lorusso

La terapia di prima linea

Autori

Claudia Andretta

Alessandra Bologna

Federico Giorgio Ferrari

Maria Elisabetta Filieri

Francesca Pella

Matilde Pensabene

Giuseppa Scandurra

Giorgio Valabrega

Antonella Viterbo

Marinella Zilli

ACC  MED

ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA



Collana

Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Supplemento n. 3 a "Impact Factor News" n. 3, anno 2016

Coordinamento scientifico

Paolo Bruzzi - S.C. Epidemiologia Clinica, IRCCS AUO San Martino IST, Genova

Nicoletta Colombo - Istituto Europeo di Oncologia, Divisione di Ginecologia Oncologica, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università Milano-Bicocca, Milano

Domenica Lorusso - Unità Operativa di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Volume 1

La terapia di prima linea

Autori

Claudia Andretta - Dipartimento di Oncologia, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine

Alessandra Bologna - U.O.C. di Oncologia Medica, IRCCS-ASMN di Reggio Emilia

Federico Giorgio Ferrari - Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili di Brescia

Maria Elisabetta Filieri - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Francesca Pella - Divisione di Oncologia Ginecologica, Istituto Clinico di Ricerca a Carattere Scientifico, Ospedale San Raffaele, Milano

Matilde Pensabene - U.O.C. di Oncologia Medica, Dipartimento ad Attività Integrate di Medicina Clinica, A.O.U. "Federico II", Napoli

Giuseppa Scandurra - U.O. Oncologia Medica, Ospedale Cannizzaro, Catania

Giorgio Valabrega - Divisione Universitaria di Oncologia, Istituto di Candiolo - IRCCS, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, Candiolo, TO

Antonella Viterbo - UO Oncologia Medica, Ospedale Misericordia, Azienda USL TOSCANA SUD EST, Grosseto

Marinella Zilli - UOC Clinica Oncologica, Ospedale clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti, ASL02 Lanciano-Vasto-Chieti

I casi clinici riportati nella pubblicazione sono paradigmatici e non fanno riferimento a pazienti realmente esistiti

Forum Service Editore

Redazione

Via M. Piaggio, 17/6 - 16122 Genova

tel 010 837941 - fax 010 83794261

info@forumservice.net

www.forumservice.net

ISBN 978-88-89620-96-0

© 2016 Forum Service Editore s.r.l.

Via M. Piaggio, 17/6 - 16122 Genova

Stampa: Arti Grafiche Giuseppe Lang, Genova

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte del libro può essere riprodotta o diffusa senza il permesso scritto dell'editore.

La terapia di prima linea

Introduzione	5
P. Bruzzi, N. Colombo, D. Lorusso	
Scenario clinico 1 La paziente senza residuo	7
1.1 Il caso	9
a cura di G. Valabrega	
1.2 Le evidenze disponibili.....	12
a cura di G. Scandurra	
1.3 Critica metodologica	18
a cura di M. E. Filieri e M. Pensabene	
Scenario clinico 2 La paziente con residuo	25
2.1 Il caso	27
a cura di F. Ferrari	
2.2 Le evidenze disponibili.....	31
a cura di A. Viterbo	
2.3 Critica metodologica.....	35
a cura di M. Zilli	
Scenario clinico 3 Impiego di bevacizumab in neoadiuvante	39
3.1 Il caso	41
a cura di C. Andretta	
3.2 Le evidenze disponibili.....	44
a cura di F. Pella	
3.3 Critica metodologica.....	49
a cura di A. Bologna	



Introduzione

Il carcinoma dell'ovaio è il settimo tumore più comune nelle donne e la probabilità che tale patologia si manifesti nelle donne nei paesi industrializzati è circa una su 70. Ogni anno nel mondo ne vengono diagnosticati più di 220.000 casi e i decessi dovuti alla malattia superano le 140.000 donne. Tra i tumori femminili è al terzo posto per la mortalità. In Italia l'incidenza annuale si stima essere intorno a 6.000 casi all'anno: tale patologia occupa il decimo posto tra tutti i tumori delle donne e rappresenta la quinta causa di morte per neoplasia nelle donne (7% di tutti i decessi per cancro). Il rischio di sviluppare il carcinoma dell'ovaio aumenta con l'aumentare dell'età e in circa il 75% dei casi la diagnosi avviene quando la malattia è in stadio avanzato e questo è uno dei motivi per cui la prognosi è infausta, con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni che non supera complessivamente il 45%. Alla luce dell'elevato unmet need che ancora caratterizza questa patologia, negli ultimi anni è stata finalizzata un'intensa attività di ricerca all'individuazione di nuove strategie per il miglioramento degli outcome di queste pazienti.

Dopo 20 anni di trattamento con sola chemioterapia, bevacizumab è stato il primo anticorpo monoclonale indicato per il trattamento di prima linea per le donne affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato (IIIb-IV) e per il trattamento della prima recidiva di malattia platino-sensibile e della recidiva platino-resistente.

Numerose sono infatti le evidenze di efficacia del farmaco in tutti i settings, dove è stato possibile ottenere un prolungamento statisticamente significativo della PFS, con un ottimo profilo di tollerabilità.

Bevacizumab, per queste ragioni, è divenuto in poco tempo il nuovo standard di trattamento di prima linea, riconosciuto anche da linee guida nazionali e internazionali, nonché dalla recente consensus conference di Tokyo.

A distanza di qualche anno di disponibilità di questa nuova arma terapeutica, abbiamo ritenuto interessante discutere il ruolo del farmaco in alcune situazioni cliniche di speciale interesse nonché il corretto inserimento in un algoritmo di trattamento che si sta, fortunatamente per le pazienti, popolando, soprattutto nel setting della recidiva, di nuove opzioni terapeutiche.

La realizzazione di questo volume, primo della collana, vede impegnati un gruppo di oncologi che ha individuato e proposto una serie di scenari clinici paradigmatici e problematici con l'obiettivo di recuperare la letteratura pertinente e discuterla metodologicamente in modo da darne un'interpretazione critica a supporto di determinate decisioni cliniche.

Paolo Bruzzi, Nicoletta Colombo, Domenica Lorusso

Scenario clinico 1

La paziente senza residuo

1.1 Il caso | a cura di Giorgio Valabrega

1.2 Le evidenze disponibili | a cura di Giuseppa Scandurra

1.3 Critica metodologica | a cura di Maria Elisabetta Filieri e Matilde Pensabene



1.1 Il caso

Paziente di 65 anni in buone condizioni generali. Performance status secondo ECOG=0. **Allergie:** Nichel da contatto, penicillina, reazione ponfoide regredita dopo assunzione di steroidi. **Anamnesi fisiologica:** menarca a 12 anni. Cicli mestruali regolari. Menopausa fisiologica a 54 anni. Due gravidanze a termine (2002). Due figlie di 35 e 28 anni in buona salute. Alcol: un bicchiere di vino saltuariamente ai pasti. Fumo: 5 sigarette/die per 20 anni (ultima sigaretta a 50 anni). **Anamnesi oncologica familiare:** nessuna familiarità per neoplasie mammarie, ovariche o gastroenteriche. Da segnalare unicamente uno zio paterno deceduto per glioblastoma multiforme a 73 anni. **Anamnesi patologica remota:** Comuni esantemi infantili (CEI), mononucleosi a 15 anni. Interventi chirurgici: appendicectomia per appendicite acuta a 23 anni. Rinoplastica a 27 anni. **Comorbidità:** dall'età di 30 anni in terapia con levotiroxina per ipotiroidismo autoimmune.

1.1.1 Lo scenario clinico

In seguito a incremento volumetrico dell'addome, progressiva tendenza ad alvo stiptico e dolore gravativo pelvico, la paziente eseguiva visita ginecologica e successiva ecografia transvaginale con evidenza di massa annessiale destra del diametro massimo di circa 8 cm pluriconcamerata a contenuto prevalente liquido; veniva segnalata inoltre significativa quantità di ascite. Nel sospetto clinico di neoplasia a verosimile partenza ovarica la paziente effettuava TC torace-addome con mezzo di contrasto che evidenziava: presenza di multiple linfadenopatie pelviche e lombo-aortiche del diametro massimo di 2,5 cm, probabili nodi di carcinosi peritoneale del diametro massimo di 1 cm; massa di pertinenza annessiale destra di circa 7,5 cm. Fegato nei limiti della norma. Milza priva di

localizzazioni secondarie. A livello sovradiaframmatico, si segnalava unicamente la presenza di due linfonodi del diametro di 15 e 13 mm rispettivamente, in regione sovra-clavicolare sinistra profonda, di verosimile significato reattivo. La paziente veniva prudenzialmente sottoposta a PET *Total body* con ¹⁸FDG per ottenere una migliore caratterizzazione dei due linfonodi. L'esame confermava la presenza di multiple ipercaptazioni in sede annessiale destra, linfonodale addominale, peritoneale. Non risultavano invece captanti i linfonodi sovraclaveari a sinistra.

Contestualmente alla PET veniva eseguito prelievo ematico per dosaggio CA 125 che risultava essere 579 U/mL (valori normali < 31 U/mL).

La paziente effettuava laparoscopia esplorativa con prelievo di tessuto dalla lesione annessiale destra, biopsie peritoneali multiple,

sampling linfonodale. Durante la laparoscopia è stato posizionato catetere venoso centrale (CVC) tipo *Port a Cath*. All'esame istologico veniva identificata la presenza di localizzazioni di carcinoma sieroso di alto grado a partenza annessiale; presenza di mutazione somatica di p53. *Peritoneal Cancer Index* (PCI) 10.

Approccio terapeutico iniziale

La paziente veniva giudicata ottimamente citoriducibile in prima istanza. Sette giorni dopo, la paziente veniva pertanto sottoposta a stadiazione chirurgica intensiva. Durante l'intervento è stata eseguita annessiectomia bilaterale, isterectomia totale, omentectomia inframesocolica, asportazione di tutti i gettoni peritoneali visibili, linfoadenectomia pelvica e lomboaortica. Il tumore residuo al termine dell'intervento era assente.

Diagnosi finale e stadio

L'esame istologico definitivo documentava quanto segue. Utero: assenza di infiltrazione neoplastica; ovaio destro: presenza di carcinoma sieroso di alto grado del diametro di 82 mm con superamento della capsula celomatica e aree di necrosi tumorale di verosimile natura ischemica; ovaio sinistro: indenne da infiltrazione neoplastica; omento asportato: presenza di infiltrazione neoplastica; nodulazioni peritoneali a carico del peritoneo perivescicale, del peritoneo del Douglas, della doccia parietocolica sinistra e destra e del peritoneo degli emidiaframmi di destra: presenza di infiltrazione neoplastica. Linfonodi asportati 18 su 35 positivi per cellule di carcinoma sieroso di alto grado. *Washing* peritoneale: positivo per cellule di carcinoma sieroso di alto grado. La stadiazione secondo il sistema di classificazione FIGO era pertanto stadio IIIC. Veniva effettuata una TC torace-addome con mezzo di contrasto post-operatoria che risultava negativa per localizzazioni di malattia. Il dosaggio del CA 125 eseguito 6 giorni dopo l'intervento chirurgico era di 39 UI/mL.

Durante il ricovero, dopo consulenza pre-test effettuata dall'oncologo medico, sono

stati eseguiti prelievi ematici per la determinazione dell'eventuale presenza di mutazioni germinali deleterie nei geni BRCA 1 e 2. Il risultato dell'analisi è stato negativo per presenza di mutazioni.

Evoluzione clinica e risposta alla terapia

Il decorso post-operatorio è stato regolare. Si segnalava unicamente temperatura corporea 38,6°C in 5ª giornata da intervento, con pronta defervescenza dopo somministrazione di paracetamolo e ciprofloxacina. Ventitre giorni dopo l'intervento veniva avviata chemioterapia post-operatoria con carboplatino AUC6, paclitaxel 175 mg/m² 1/21 e bevacizumab 15 mg/kg 1/21 dal 2° ciclo. Durante il trattamento chemioterapico la paziente ha sempre eseguito profilassi antiallergica con prednisone, cetirizina e ranitidina la sera prima del trattamento e la mattina del trattamento. La paziente in questa fase ha sviluppato alopecia G2, neuropatia periferica sensoriale G1, nausea G2 e astenia G2. A partire dalla 4ª somministrazione di bevacizumab di mantenimento risoluzione completa della neuropatia e della nausea. Persistenza di astenia G1. Valori pressori sempre nella norma. Il CA 125, che è stato dosato con cadenza trisettimanale, è ritornato a valori normali (< 31 UI/mL) dopo il 2° ciclo di carboplatino/taxolo/bevacizumab. Attualmente è in corso la 11ª somministrazione di bevacizumab di mantenimento.

1.1.2 Possibili alternative terapeutiche

I due linfonodi sovraclaveari avrebbero potuto essere sottoposti ad agobiopsia diagnostica, ma considerato il basso sospetto alla TC e alla PET, viste le difficoltà tecniche della procedura che aveva un'alta probabilità di ottenere un campione non idoneo, considerata inoltre la necessità di avviare iter terapeutico nel minor tempo possibile, è apparso ragionevole non effettuare tale procedura.

Visto il forte sospetto clinico di neoplasia a partenza ovarica, dopo l'esecuzione della TC

e della PET con ^{18}F FDG, la paziente avrebbe potuto essere sottoposta direttamente a laparoscopia esplorativa o minilaparotomia ed esame biptico estemporaneo, con conversione laparotomica e citoriduzione massimale, ma aveva manifestato il desiderio di discutere l'intervento con gli esiti dell'esame istologico definitivo. Dopo l'intervento chirurgico, considerata la diatesi allergica, avrebbe potuto effettuare una profilassi più lunga (per es. 3 giorni di premedicazione anziché la sera prima del trattamento e la mattina del trattamento) ma l'assenza di evidenze scientifiche a supporto di tale opzione ha fatto propendere per una premedicazione standard. In alternativa, si sarebbe potuto sostituire paclitaxel con doxorubicina liposomiale o gemcitabina ma questo, considerata la scheda tecnica, avrebbe precluso la possibilità di utilizzare il bevacizumab in concomitanza e poi come mantenimento. Infine la paziente, essendo stata ottimamente citoridotta, avrebbe potuto essere candidata a un trattamento combinato di chemioterapia endovenosa/intraperitoneale. Tale procedura, come noto, ha mostrato di migliorare la sopravvivenza globale delle pazienti rispetto alla sola chemioterapia endovenosa contenente derivati del platino. Tuttavia, la scarsa esperienza del centro con questa metodica e l'elevato tasso

di complicanze legate alla procedura hanno fatto sì che non venisse considerata nell'algoritmo terapeutico della paziente.

Commento

In sintesi, si tratta di una paziente di 65 anni con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio destro ottimamente citoridotto in stadio FIGO IIIC. L'assenza di controindicazioni mediche (per es. ipertensione arteriosa non controllata, diatesi trombotica o emorragica), psicologiche (insofferenza verso trattamento della durata di diversi mesi) o logistiche (difficoltà a raggiungere l'Istituto con frequenza trisettimanale) hanno orientato verso un trattamento medico contenente bevacizumab anziché soli 6 cicli con carboplatino e paclitaxel. La buona tolleranza e in particolare l'assenza di valori pressori alterati hanno confermato la ragionevolezza della scelta effettuata. Considerando la buona ripresa della paziente dopo l'intervento chirurgico è stato inoltre possibile iniziare la terapia post-operatoria entro le 4 settimane, tempo considerato ottimale nei pochi studi che hanno considerato questa variabile correlandola con l'outcome clinico. La paziente proseguirà trattamento con bevacizumab fino a 22 somministrazioni complessive o comparsa di tossicità inaccettabile. Il dosaggio del Ca 125 verrà eseguito con cadenza trisettimanale.

1.2 Le evidenze disponibili

Le prospettive di cura e la sopravvivenza delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato sono nel corso degli ultimi anni nettamente migliorate grazie ai progressi in ambito chirurgico, diagnostico, oncologico e biomolecolare. A fare la differenza nella gestione della paziente è la presenza di un team specialistico multidisciplinare che sceglie le migliori opzioni terapeutiche. La chirurgia ha un ruolo fondamentale dalla diagnosi iniziale, al trattamento della recidiva fino alla palliazione dei sintomi.

1.2.1 L'importanza del residuo tumorale post-chirurgico nella paziente affetta da carcinoma ovarico avanzato

Dal punto di vista concettuale i benefici di una chirurgia di *debulking* nel carcinoma ovarico avanzato riguardano la rimozione di localizzazioni tumorali poco vascolarizzate e l'eliminazione di cloni chemio-resistenti (1). Griffiths, in una pubblicazione ormai storica del 1975, descrive per primo l'associazione fra sopravvivenza e residuo tumorale post-chirurgico (2). In maniera univoca le successive pubblicazioni su campioni di pazienti valutate retrospettivamente o di *trials* prospettici non randomizzati confermano il ruolo della chirurgia citoriduttrice nel prolungare la sopravvivenza. In particolare, la metanalisi di Bristow et al. (3) si propone di valutare l'effetto relativo della percentuale di

massima citoriduzione chirurgica e di altre variabili sull'*Overall Survival* (OS) di pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato (stadio III-IV), trattate con chemioterapia a base di platino. Sono stati selezionati in totale 53 studi pubblicati tra il 1989 e il 1998, riportanti dati su pazienti con le caratteristiche di cui sopra. La principale differenza tra questa metanalisi e gli altri studi precedenti sta nel concetto di citoriduzione ottimale, che qui viene considerato come residuo dal diametro massimo di 3 cm. Dai risultati emerge che la percentuale in termini di sopravvivenza mediana in scala logaritmica aumentava del 6,5% per ogni aumento del 10% nella percentuale di citoriduzione. La mediana di sopravvivenza aumenta di soli 1,5 mesi per ogni incremento della citoriduzione del 10%. Di contro, per ogni incremento del 10% nella *dose intensity* del platino, il tempo di sopravvi-

venza mediana aumentava di solo lo 0,9%. Non è stata evidenziata una citoriduzione statisticamente significativa tra l'età della paziente e il tempo medio di sopravvivenza.

Lo studio di Chi DS et al. (4) prende in considerazione 465 pazienti (età media 60 anni) affette da carcinoma ovarico stadio IIIC sottoposte a chirurgia citoriduttiva primaria tra il 1989 e il 2003, suddivise in cinque diverse categorie in base al residuo tumorale post-chirurgico: pazienti senza residuo di malattia, pazienti con residuo $\leq 0,5$ cm, pazienti con residuo tra 0,6 e 10 mm, pazienti con residuo tra 1 e 2 cm, e pazienti con residuo ≥ 2 cm. Lo scopo era quello di analizzare le percentuali di sopravvivenza per ogni specifico gruppo di pazienti con residuo di malattia, al fine di determinare esattamente l'obiettivo che una citoriduzione ottimale primaria dovrebbe porsi. La durata del *follow-up* era di 38 mesi. I risultati in termini di sopravvivenza supportano l'ipotesi che una citoriduzione ottimale (residuo zero o ≤ 1 cm)

conferisce un vantaggio statisticamente significativo ($p < 0,001$) in termini di sopravvivenza. Non sono state dimostrate differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza nel gruppo con residuo ≥ 1 cm. La sopravvivenza mediana di tutti i pazienti era di 48 mesi; 106 mesi per il gruppo senza residuo di malattia; 66 mesi per il gruppo con residuo tra 0 e 0,5 cm (**Figura 1**).

Du Bois et al. (5) hanno analizzato dati provenienti da 3 studi prospettici randomizzati, in cui pazienti di età ≥ 18 anni affette da carcinoma ovarico stadio IIB, IIIB, IIIC e IV, presentanti residuo zero di malattia (gruppo A), residuo tra 0,1 e 1 cm (gruppo B), o residuo maggiore di 1 cm (gruppo C), venivano randomizzate a ricevere chemioterapia con platino e taxolo o con un terzo farmaco (epirubicina o topotecan). Lo scopo era di valutare le differenze in termini di sopravvivenza in relazione al residuo di malattia. Dai risultati emergeva che la terapia con platino e taxani non aveva impatto sulla sopravvivenza;

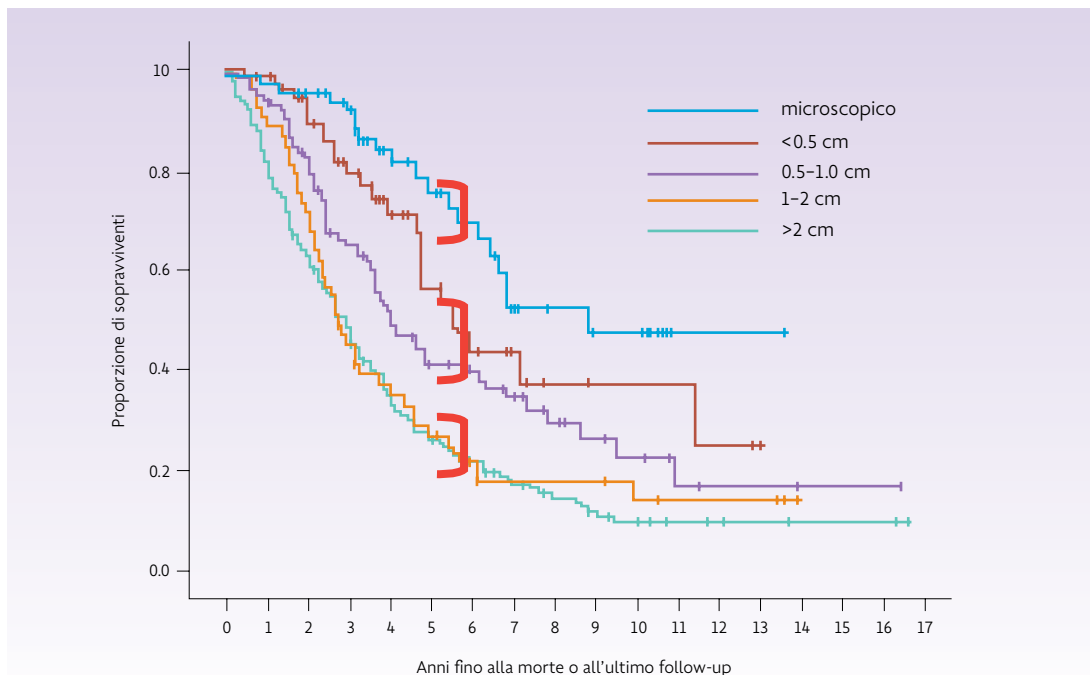


Figura 1 Qual è l'obiettivo ottimale della chirurgia primaria citoriduttiva per il carcinoma epiteliale dell'ovaio "bulky" allo stadio III

Mod. da: Chi DS et al. Gynecol Oncol 2006; 103: 559.

d'altra parte la mediana di sopravvivenza per il gruppo A era di 99,1 mesi, per il gruppo B di 36,2 mesi, per il gruppo C di 29,6 mesi, dimostrando un miglioramento dell'OS e della *Progression Free Survival* (PFS) in caso di resezione completa di malattia (5) (Figura 2).

Lo sforzo chirurgico premia in termini di sopravvivenza anche quando si riesce a ottenere un residuo tumorale tra 0-1 cm. Nello studio di Chiva LM et al. (6) gli autori si pongono l'obiettivo di determinare quale sia l'OS nei pazienti con carcinoma ovarico stadio III e IV (età media 58 anni) con residuo macroscopico di malattia (MMRD 0,1-1 cm) dopo chirurgia citoreduttiva primaria, e la differenza in termini di sopravvivenza nelle pazienti con residuo tra 0,1 e 0,5 cm. La durata del *follow-up* era di 44 mesi. L'OS e la sopravvivenza libera da malattia (DFS) nelle pazienti con residuo tumorale tra 0,1 e 1 cm erano di 40 e 16 mesi rispettivamente, con un guadagno di 10 mesi in termini di OS e di 4 mesi in termini di DFS rispetto alle pazienti sottoposte a chirurgia subottimale (residuo > 1 cm); differenza

statisticamente significativa tra i due gruppi ($p < 0,001$). Il gruppo di pazienti con residuo compreso tra 0,1 e 0,5 cm aveva una OS di 53 mesi contro una mediana di sopravvivenza di 44 mesi ($p < 0,001$) nel gruppo con residuo tra 0,5 e 1 cm.

In un secondo studio Chiva L et al. (7) estendono l'analisi del residuo anche ai pazienti che avevano ricevuto un intervento chirurgico di citoreduzione dopo chemioterapia neoadiuvante (chirurgia d'intervallo). L'obiettivo era di valutare l'impatto, in termini di OS, dato dalla citoreduzione nell'approccio chirurgico primario e nella chirurgia d'intervallo, in pazienti con carcinoma ovarico stadio III e IV. In un *follow-up* della durata di 43 mesi, l'OS e la DFS nelle pazienti sottoposte a chirurgia primaria era di 43 e 17 mesi, rispettivamente; nel gruppo sottoposto a chirurgia d'intervallo OS e DFS erano di 33 e 14 mesi, nonostante la percentuale di citoreduzione nel gruppo delle pazienti sottoposte a chirurgia primaria fosse peggiore rispetto al gruppo sottoposto a chirurgia d'intervallo.

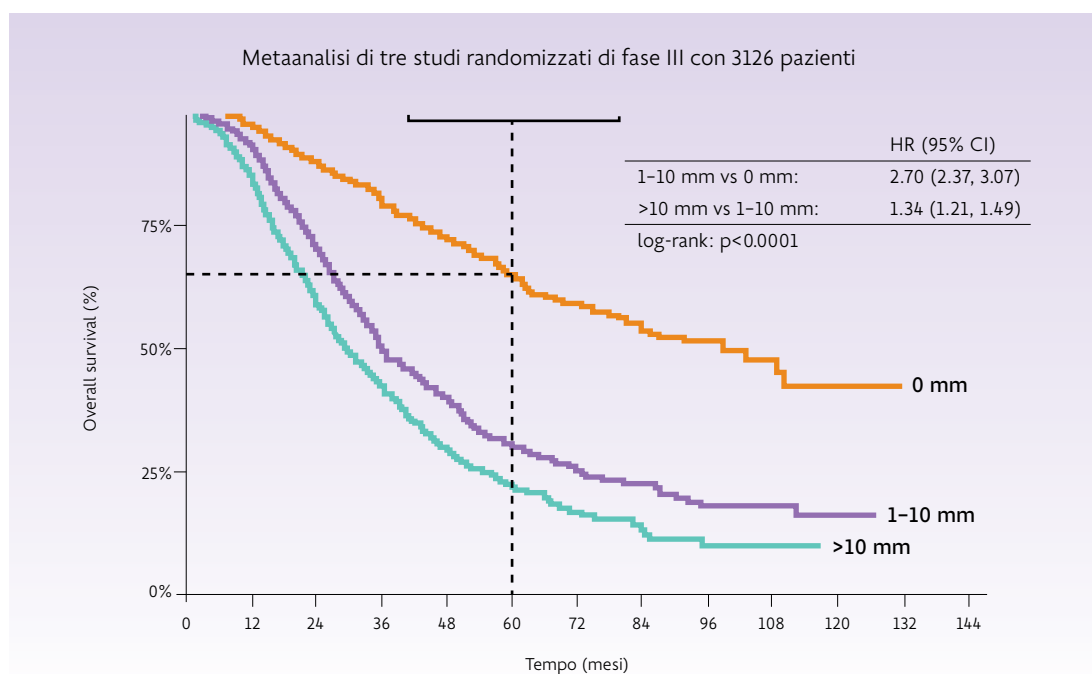


Figura 2 Impatto del residuo tumorale sull'AOC all'HSK
Mod. da: du Bois A, et al. Cancer 2009; 15: 1234-44.

Per ottenere questi risultati il chirurgo deve aver eseguito un training specifico e appartenere a un Centro di riferimento per la patologia oncologica ovarica. Gli effetti della centralizzazione dei casi provenienti da dati europei di Danimarca e Norvegia mostrano come sopravvivenza e riduzione delle comorbidità post-chirurgiche siano rilevanti per le pazienti trattate in Centri ad alto volume di malattia (8, 9).

Fra i primi a comprendere l'importanza della centralizzazione sono stati gli inglesi, successivamente alla pubblicazione di Griffin, che riportavano un numero di citoriduzioni ottimali superiore al 60% (10-12). I dati di Gregg S, et al. analizzano una casistica italiana del gruppo MITO di pazienti trattate chirurgicamente in Centri di riferimento per la patologia oncologica ginecologica e Centri non specialistici e dimostrano una differenza significativa in termini di residuo tumorale in base al Centro in cui la paziente viene trattata (un residuo tumorale assente del 60% vs 24,6% per centri di riferimento e non, rispettivamente ($p < 0,001$) (13). Una recente analisi retrospettiva statunitense di 96.802 donne operate per carcinoma ovarico mostrava una netta differenza di sopravvivenza fra le donne operate in Centri con un elevato numero di interventi chirurgici di ginecologia oncologica e Centri con un basso numero di interventi specialistici (14).

1.2.2 Valutazione radiologica del residuo tumorale post-chirurgico nella paziente con carcinoma ovarico avanzato

In considerazione della rilevanza in termini di OS e PFS di una citoriduzione ottimale nella chirurgia della paziente con carcinoma ovarico avanzato, nasce l'esigenza di una valutazione più oggettiva del residuo tumorale, che al momento è solo affidata alla valutazione personale del chirurgo in sala operatoria.

Lo studio più recente, a questo proposito, è quello di Lorusso D, et al. che riportano una

discrepanza del 20,3% fra il residuo tumorale assente definito dal chirurgo e quello evidenziato radiologicamente a una TC effettuata entro 30 giorni dall'intervento chirurgico, con una differenza significativa in termini di PFS nelle pazienti con *TC scan* post-operatoria positiva rispetto a quelle senza evidenza radiologica di malattia (15).

Discordanze più elevate fra residuo tumorale evidenziato radiologicamente dopo la chirurgia e la valutazione intraoperatoria emergono dallo studio retrospettivo di Sala E, et al. in cui, delle 51 pazienti arruolate, solo nel 59% si osservava concordanza fra le due metodiche di valutazione (16). Chi DS, et al. pur rilevando nel 43% dei casi analizzati (67 pazienti) discordanza fra valutazione radiologica post-chirurgica e *assessment* chirurgico non evidenzia questo dato come responsabile di un peggioramento in PFS, a differenza di quanto evidenziato dalla casistica di Lakhman Y, et al. in cui una discordanza di circa il 50% mostra un netto peggioramento della PSF (17, 18). Questo studio include 63 pazienti sottoposte a intervento di citoriduzione ottimale (residuo ≤ 1 cm) preceduto e seguito da TC. I dati venivano interpretati retrospettivamente da due radiologi. In circa il 47% dei casi si aveva discordanza tra il parere del chirurgo e del radiologo, non essendo riportato radiologicamente un quadro di malattia residua resecata in maniera subottimale. I pazienti con evidenza alla TC di residuo di malattia > 1 cm registravano una mediana di PFS ($p=0,001$) e di OS significativamente peggiore ($p < 0,010$). Non vi erano particolari differenze in termini di PFS e OS nei pazienti con residuo alla TC di 1, 1-2 cm e >2 cm. Per ogni paziente si aveva una TC preoperatoria di confronto.

Da citare anche il lavoro di Burger et al. (19), dove ci si interroga se un residuo di malattia riscontrato radiologicamente possa costituire un valore aggiunto in modelli clinici per la valutazione della OS e della PFS. Le immagini TC eseguite da 1 a 7 settimane dopo la chirur-

gia, relative a 212 pazienti affette da carcinoma ovarico e sottoposte a citoriduzione chirurgica, sono state valutate retrospettivamente da due radiologi. Un residuo di malattia alla TC è stato riscontrato nel 37% delle pazienti in oggetto e costituisce un significativo predittore sia di OS sia di PFS, dopo aver introdotto nell'analisi statistica alcune variabili cliniche significative, come l'istologia, l'età, la stadiazione FIGO e il *debulking* chirurgico.

1.2.3 Il ruolo di bevacizumab in prima linea nella paziente con carcinoma ovarico avanzato con residuo tumorale post-chirurgico assente

Alla luce delle sempre nuove esperienze che provengono dall'immunoterapia è ancora più evidente che non possiamo comprendere e combattere la crescita del tumore senza considerare i componenti del microambiente tumorale. La produzione autocrina e paracrina di *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) da parte della cellula neoplastica ovarica determina un impatto sullo sviluppo e sulla progressione tumorale influenzando il microcircolo e determinando uno dei maggiori sintomi della patologia quale l'ascite. Contrastare gli effetti del VEGF risulta importante nel ridurre il tumor burden anche nella malattia residua macroscopicamente assente dopo chirurgia per un carcinoma ovarico avanzato (23-25).

Nel corso degli ultimi 20 anni si è provato a migliorare i risultati della chemioterapia di prima linea rappresentata dall'associazione di carboplatino AUC 5/6 e paclitaxel 175 mg/m² giorno 1 ogni 21 per 6 cicli, senza ottenere risultati soddisfacenti.

Il VEGF che ha mostrato di giocare un ruolo centrale nell'angiogenesi tumorale, è sovraespresso nel tumore ovarico in cui rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, e oggi è il bersaglio di farmaci biologici quali il bevacizumab.

Due studi di fase III, randomizzati, con braccio di controllo, hanno valutato l'impiego in prima linea di bevacizumab in associazione al

carboplatino e paclitaxel. Lo studio GOG 218 (19), a tre bracci, condotto su una popolazione di pazienti con malattia avanzata (stadio FIGO IIIB-IV) evidenzia un miglioramento di PFS quando bevacizumab veniva combinato alla chemioterapia standard e proseguito come mantenimento per 15 mesi (10,3 vs 14,1 mesi HR: 0,72; 95%CI: 0,63-0,83; p<0,001).

Lo studio ICON7 (20), a due bracci, randomizzava pazienti dal I (alto rischio) al IV stadio di malattia a ricevere chemioterapia standard versus una combinazione di chemioterapia + bevacizumab con bevacizumab somministrato in combinazione e mantenimento per 12 mesi e ha evidenziato un vantaggio in termini di PFS per la terapia sperimentale (19,0 vs 17,3 mesi) (p < 0,004). Un'analisi per sottogruppi dei dati dell'ICON7 mostra un vantaggio di sopravvivenza nella popolazione ad alto rischio (stadio III con RD > 1 cm e stadio IV) di 9,4 mesi a favore del braccio sperimentale.

Il beneficio in PFS dell'impiego di bevacizumab in combinazione a chemioterapia di prima linea si evidenzia anche nella popolazione con residuo tumorale assente nello studio ICON7 e nello studio di fase II di Micha JP, et al. (21) (**Figura 3**). All'ASCO 2015, Gonzalez-Martin, ha presentato un'altra analisi post hoc dell'ICON7 confermando il vantaggio in PFS per le pazienti trattate con bevacizumab in I linea dopo citoriduzione ottimale con residuo tumorale assente (22).

Conclusioni

Le strategie multidisciplinari oggi disponibili per la gestione della paziente con carcinoma ovarico avanzato consentono di raggiungere risultati di sopravvivenza impensabili fino a pochi anni fa. La chirurgia effettuata in Centri di riferimento per la patologia ginecologica oncologica migliora l'outcome di cura di queste pazienti e l'aggiunta di bevacizumab al trattamento chemioterapico standard di I linea migliora nelle pazienti la PFS in stadio IIIB-IV.

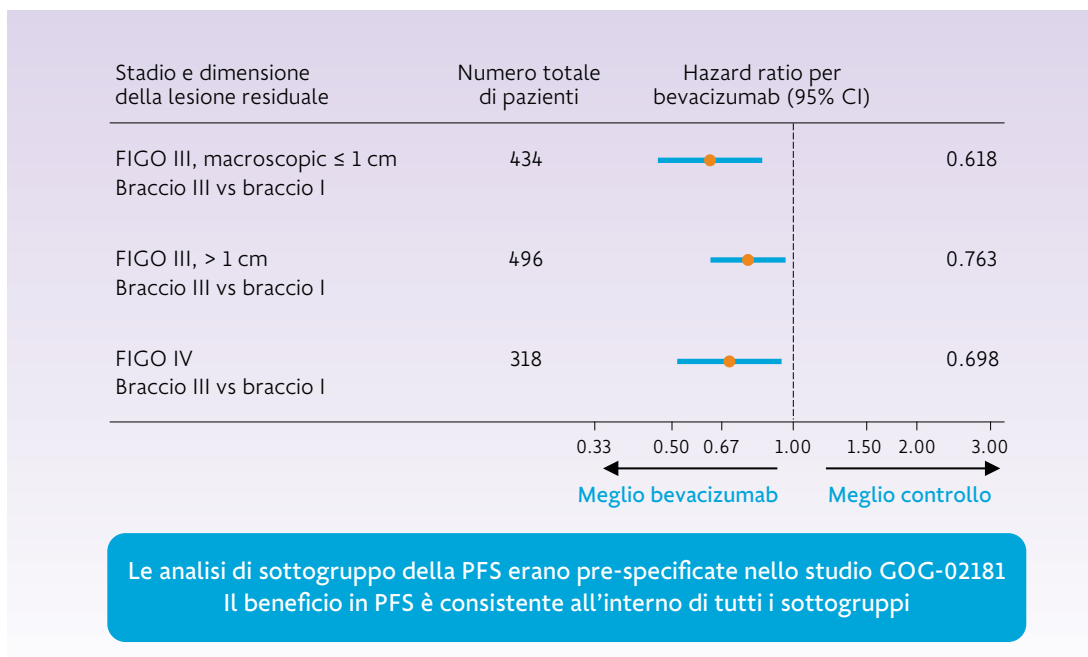


Figura 3 Analisi di sottogruppo GOG-0218: PFS per stadio e malattia residua

1. Burger, et al. N Engl J Med 2011 (protocol: supplementary materials); 2. Burger, et al. N Engl J Med 2011.

1.3 Critica metodologica

La chirurgia al residuo zero e la terapia con bevacizumab

I tre quesiti sui quali nel paragrafo precedente sono state analizzate le evidenze disponibili, vengono qui discussi criticamente in relazione al caso clinico in questione.

1.3.1 Perché il residuo zero nella chirurgia per carcinoma ovarico è così importante?

Nella metanalisi di Bristow et al. (3) sull'effetto della percentuale di massima citoreduzione chirurgica nel carcinoma ovarico in stadio avanzato sono stati rilevati alcuni bias, soprattutto per l'elevata variabilità nella metodologia degli studi: i dati delle pazienti in esame provengono da studi prospettici, retrospettivi, trial prospettici randomizzati; sono state selezionate 81 coorti, in ognuna delle quali però vi era un diverso numero di pazienti; il concetto di citoreduzione variava a seconda degli articoli: nel 79% dei casi era considerata come diametro massimo del residuo ≤ 2 cm; tuttavia lo studio considera come citoreduzione ottimale un diametro ≤ 3 cm.

Riguardo allo studio di Chi DS et al. (4), in termini di validità interna, alcuni bias da considerare sono la natura retrospettiva dello studio e la conseguente variabilità nel-

la stima del residuo di malattia, valutata da osservatori diversi in Centri diversi e in anni differenti. Ciononostante, i risultati sono in linea con quanto emerso dal caso clinico in questione, confermando che la rimozione del residuo macroscopico di malattia conferisce una maggiore sopravvivenza e, ove possibile, dovrebbe essere considerato il goal principale della chirurgia citoreduzione primaria.

Una forza della revisione di Du Bois et al. (5) sta nell'osservazione che gli effetti della resezione chirurgica sono risultati paragonabili in tutti i differenti sottogruppi di pazienti, definiti sulla base dell'istologia o del carico tumorale; alcuni rimangono comunque fattori prognostici indipendenti, come l'istotipo mucinoso. Una limitazione di questo studio è il fatto che riguarda solo pazienti che hanno ricevuto una chirurgia *upfront*: i risultati non sono pertanto applicabili a pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia neoadiuvante seguiti da una chirurgia di intervallo. Inoltre, l'istotipo mucinoso costituisce un fattore prognostico

molto forte, non correlabile ad altri interventi terapeutici; un'analisi più accurata per istotipi potrebbe evitare bias dovuti a una maldistribuzione di questo sottogruppo di pazienti.

Lo studio di Chiva LM et al. (6) conferma l'efficacia di una citoriduzione ottimale e identifica il gruppo di pazienti con residuo compreso tra 0,1 e 0,5 cm come un gruppo a parte con prognosi individuale decisamente migliore anche in paragone con le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante e in seguito sottoposta a chirurgia d'intervallo. Un limite di questo studio è sicuramente la sua natura retrospettiva, e la considerazione del fatto che, in termini di applicabilità nella pratica clinica quotidiana, l'esatta misurazione di un residuo di malattia < 1 cm si espone ai rischi dovuti alla soggettività e alla discrepanza nella strumentazione.

Il secondo studio di Chiva L et al. (7), che estende l'analisi del residuo anche ai pazienti che hanno ricevuto un intervento chirurgico di citoriduzione dopo chemioterapia neoadiuvante (chirurgia d'intervallo), ha come limite principale il fatto che accomuna dati provenienti da protocolli clinici e studi retrospettivi; la popolazione era comunque omogenea in quanto tutte le pazienti considerate non avevano residuo macroscopico di malattia.

Conclusioni

Questi studi sono concordi nel confermare che il residuo post-chirurgico di malattia è il più forte e attendibile predittore di sopravvivenza. Bias di validità interna sono l'esigua durata media del follow-up e la natura retrospettiva degli studi; tuttavia la tipologia dei pazienti in studio riflette, anche in termini di età media e di stadio di malattia, il paziente "tipicamente" presente nella pratica clinica e, in particolare, nel caso clinico in studio; gli endpoint prefissi sono clinicamente molto rilevanti e altamente riproducibili, nonché applicabili alla pratica clinica e nella definizione del percorso terapeutico del paziente. I risultati ottenuti sono plausibili con la teoria e coerenti tra i vari studi.

1.3.2 C'è modo di confermare radiologicamente un effettivo residuo zero dopo la chirurgia?

La misurazione dell'effettivo residuo di malattia effettuata da un chirurgo si espone inevitabilmente a variabili di soggettività. Per questo motivo alcuni studi si sono proposti di determinare l'effettivo potenziale di una TC post-operatoria nel predire la prognosi, fornire delle guide per il trattamento e facilitare la stratificazione per i *trials* clinici. La maggior parte di questi studi (15-19), seppur retrospettivi, non presentano sostanziali vizi metodologici, per cui le differenze che si osservano nei loro risultati sono da attribuire alla scarsa numerosità e a differenze nei criteri di selezione dei pazienti.

Ad esempio, lo studio di Lakhman Y, et al. (18) pur con i limiti di uno studio retrospettivo, sottolinea l'importanza prognostica di una TC eseguita nell'immediato post-operatorio, e risulta applicabile alla pratica clinica quotidiana, riflettendo ed essendo in linea, tra l'altro, con quanto esposto nel caso clinico in questione.

Conclusioni

I risultati emersi da questi studi sottolineano l'importanza di una verifica di residuo di malattia in una TC postoperatoria a breve termine dall'intervento chirurgico. Sono plausibili, coerenti e applicabili su ampia scala; molto efficaci nella definizione del percorso terapeutico nella pratica clinica; un futuro approccio prospettico e multicentrico potrebbe ovviare i bias dovuti alla natura retrospettiva.

1.3.3 La terapia con bevacizumab del residuo zero

Lo studio di Burger RA, et al. (19) ha una ben definita metodologia statistica. Lo studio è stato dimensionato (1800 pazienti) per dimostrare un miglioramento di PFS del 23%

del braccio sperimentale (standard + bevacizumab) rispetto al braccio di controllo (carboplatino/taxolo) con una potenza statistica del 90%. Il braccio di controllo rappresentava il gold standard al momento in cui è stato disegnato lo studio. L'endpoint primario dello studio è stata la PFS. L'analisi statistica è stata predefinita in relazione al residuo tumorale dopo chirurgia di *debulking* (stadio III e residuo tumorale ≤ 1 cm vs stadio III e residuo tumorale > 1 cm vs stadio IV), stratificando le pazienti prima della randomizzazione. Una quota consistente (34,7%) delle pazienti della popolazione in studio (1800 pazienti) che avevano ricevuto il trattamento sperimentale si presentava allo stadio III (con residuo macroscopico ≤ 1 cm), ovvero con le stesse caratteristiche della paziente del caso clinico. L'analisi è stata effettuata *intent-to-treat*. Essendo l'analisi di sottogruppo predefinita per le pazienti con residuo di malattia < 1 cm, vi era un'evidenza robusta circa l'efficacia dell'aggiunta del bevacizumab al trattamento standard. Il vantaggio in PFS è stato ottenuto per una percentuale significativa di pazienti con residuo < 1 cm [hazard ratio (IC95%) 0,618], come si evince da una metodologia di analisi corretta (Forrest plot). Metodologicamente lo studio non può essere considerato per l'OS, essendo stato calibrato per l'endpoint primario PFS.

Lo studio di Perren TJ et al. (20) è dimensionato per due endpoint primari, la PFS e la OS, con un chiaro piano statistico finalizzato a osservare una superiorità del trattamento sperimentale. Il trial è stato disegnato per evidenziare un aumento del 28% per la PFS mediana e del 23% per la OS, con una potenza del 90% per PFS e 80% per la OS. Lo studio ha previsto una stratificazione in relazione allo stadio FIGO e al residuo tumorale (stadi da I a III FIGO e residuo tumorale ≤ 1 cm, stadi da I a III e residuo tumorale > 1 cm, o stadi III [inoperabile] o IV). L'analisi di sottogruppo non è stata predefinita. Nello studio il 57% delle pazienti erano allo stadio IIIC, e il 74% hanno ricevuto una chirurgia

di debulking con residuo tumorale < 1 cm, dunque una quota rilevante di pazienti con le stesse caratteristiche della paziente del caso clinico. Il vantaggio in PFS va considerato per tutte le pazienti anche in considerazione del fatto che il 68% delle pazienti con stadio I-III FIGO e residuo tumorale ≤ 1 cm ha ricevuto il trattamento sperimentale (ovvero con le stesse caratteristiche della paziente del caso clinico). La PFS mediana (analisi *intent-to-treat*) è stata di 17,3 mesi per il gruppo in terapia standard vs 19,0 mesi nel gruppo bevacizumab, con differenze statisticamente significative ("estimated hazard ratio for progression or death in the bevacizumab group: 0,81; 95%CI: 0,70 to 0,94; P=0.004"). L'effetto del bevacizumab cambia nel tempo, raggiungendo un effetto massimale a 12 mesi, con un incremento della PFS del 15% (95%CI: da 10,7 a 19,5) rispetto alla terapia standard, come si vede dalle curve di Kaplan-Meier. Le curve in realtà sostengono il mantenimento del bevacizumab nel tempo.

L'analisi nei vari sottogruppi è stata effettuata in modo corretto, da un punto di vista statistico utilizzando il test di interazione, anche se, non essendo stata pianificata nel disegno dello studio, va considerata con prudenza perché dovrebbe essere considerata "hypothesis generating".

Lo studio di fase II di Micha JP et al. (21) presenta molteplici limiti metodologici: è *single arm*, manca un disegno statistico chiaramente dichiarato, non è stato effettuato un dimensionamento del campione *a priori*, nei criteri di selezione vi sono pazienti senza evidenza di malattia al momento del reclutamento. Infatti, in merito a quest'ultimo punto 85% delle pazienti sono state citodotte in modo ottimale (con residuo < 1 cm). Pertanto, il dato inerente all'attività, in particolare alle risposte complete pari all'80%, di cui il 70% raggiunte nel sottogruppo con chirurgia ottimale, non è valido in considerazione che queste pazienti non avevano evidenza di malattia al momento del reclutamento in studio. Infine, gli autori in discussione ribadiscono che

l'attività è superiore alla doppietta (RO=75), ma inferiore alla tripletta. Ovviamente il confronto con l'attività ottenuta da regimi terapeutici diversi non è stato confrontato in uno studio randomizzato, pertanto tali conclusioni sono metodologicamente non corrette.

Lo studio di Hollingsworth H et al. (25) è uno studio retrospettivo su 43 casi di tumore ovarico stadio III-IV.

Pertanto può presentare i bias di selezione tipici di tale tipologia di studi. La PFS è consistentemente associata all'alta densità di vasi nel tumore primitivo, conferendo una prognosi peggiore a parità di stadio, grado e istotipo del tumore. Si osserva un trend a favore di una migliore OS per i tumori primitivi

con bassa densità di vasi. Dato interessante per l'utilizzo della neovascolarizzazione come marcatore predittivo per l'*outcome* clinico. Questo lavoro potrebbe sostenere il razionale dell'uso del bevacizumab per le pazienti in fase avanzata.

Conclusioni

In conclusione, è da sottolineare che la paziente del caso clinico rientra nei criteri di selezione delle pazienti incluse in uno dei due più importanti studi randomizzati sull'utilizzo del bevacizumab in pazienti con residuo 0 (19, 20), e che i risultati di entrambi gli studi sostengono la scelta terapeutica effettuata per la paziente.

Referenze

1. Covens AL. A critique of surgery cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 269-274.
2. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104.
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
4. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 559-564.
5. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials; by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
6. Chiva LM, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. Minimal Macroscopic Residual Disease (0.1-1 cm). Is It Still a Surgical Goal in Advanced Ovarian Cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 906-911.
7. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, et al. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1666-1673.
8. van Vliet MM, Schreuder HW, Pasker-de Jong PC, Duk MJ. Centralisation of epithelial ovarian cancer surgery: results on survival from a peripheral teaching hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 72-78.
9. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 499-505.
10. Olaitan A, Weeks J, Mcroft A, et al. The surgical management of women with ovarian cancer in the South West of England. *Br J Cancer* 2001; 85: 1824-1830.
11. Barton DP, Adib T, Butler J. Surgical practice of UK gynaecological oncologists in the treatment of primary advanced epithelial ovarian cancer (PAEOC): A questionnaire survey. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 347-351.
12. Soegaard Andersen E, Knudsen A, Svarrer T, et al. The results of treatment of epithelial ovarian cancer after centralisation of primary surgery. Results from North Jutland, Denmark. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 552-556.
13. Greggi S, Falcone F, Carputo R, et al. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 425-429.
14. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: Contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 11-17.
15. Lorusso D, Sarno I, Di Donato V, et al. Is postoperative computed tomography evaluation a prognostic indicator in patients with optimally debulked advanced ovarian cancer? *Oncology* 2014; 87: 293-299.
16. Sala E, Mannelli L, Yamamoto K, et al. The value of postoperative/preadjuvant chemotherapy computed tomography in the management of patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 296-301.
17. Chi DS, Barlin JN, Ramirez PT, et al. Follow-up study of the correlation between postoperative computed tomographic scan and primary surgeon assessment in patients with advanced ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma reported to have undergone primary surgical cytoreduction to residual disease of 1 cm or smaller. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 353-357.
18. Lakhman Y, Akin O, Sohn MJ, et al. Early postoperative CT as a prognostic biomarker in patients with advanced ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer deemed optimally debulked at primary cytoreductive surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 1453-1459.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.

20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496.
21. Michal JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 771-776.
22. Gonzalez-Martin A, Oza AM, Embleton AC. Exploratory outcome analyses according to stage and residual disease in the ICON7 trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) ± bevacizumab (BEV) for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2015; 33(S), 2015 ASCO Annual Meeting, abstr n 5548.
23. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 401-410.
24. Byrne AT, Ross L, Holash J, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5721-5728.
25. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, et al. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 33-41.
26. Burger IA, Goldman DA, et al. Incorporation of postoperative CT data into clinical models to predict 5-year overall and recurrence free survival after primary cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138: 554-559.

Scenario clinico 2

La paziente con residuo

2.1 Il caso | a cura di Federico Giorgio Ferrari

2.2 Le evidenze disponibili | a cura di Antonella Viterbo

2.3 Critica metodologica | a cura di Marinella Zilli



2.1 Il caso

Paziente italiana (caucasica) di 65 anni, pregressa forte fumatrice, interrotto da circa 15 anni. **Anamnesi fisiologica:** dal punto di vista ginecologico si evince menarca all'età di dodici anni, con successivi cicli mestruali sempre regolari e con due parti vaginali avvenuti entro i 35 anni. Non ha subito alcun intervento ginecologico e non è mai stata riscontrata evidenza di alcuna patologia ginecologica. Menopausa fisiologica a 52 anni con sintomatologia postmenopausale discretamente significativa, per la quale è stata intrapresa terapia sostitutiva che ha interrotto dopo due anni di trattamento. In concomitanza con la sospensione della terapia ormonale sostitutiva è stata sottoposta a ultimo controllo ginecologico con ecografia pelvica, che risultava nei limiti di norma. Ultimo controllo mammografico negativo eseguito circa dodici mesi fa. Attualmente la paziente pesa 75 kg ed è alta 165 cm per un BMI di 27,6 e con una distribuzione dell'adipe prevalentemente a livello addominale. La paziente non lavora e svolge una vita attiva in piena autonomia (PS 100 ed ECOG 0). **Anamnesi oncologica familiare:** completamente negativa per patologie di natura oncologica. **Anamnesi patologica remota:** in età infantile tonsillectomia e adenoidectomia, ipotiroidismo post-tiroiditico da circa 15 anni in trattamento sostitutivo con ottimo controllo della funzione tiroidea e diabete mellito di tipo II in trattamento con metformina da circa quattro anni. Pressione arteriosa con valori borderline ai limiti superiori, per la quale la paziente ha assunto in modo intermittente e autogestito terapia antipertensiva; al momento non assume farmaci per il controllo pressorio e i valori pressori medi sono circa di 150/100 mmHg.

2.1.1 Lo scenario clinico

La paziente lamenta algie diffuse a livello addomino-pelvico da circa sei mesi. Si presenta in Pronto Soccorso per inasprimento della sintomatologia algica che da circa tre settimane è fortemente peggiorata. Inoltre, rife-

risce sensazione di distensione addominale con astenia e anoressia, occasionalmente nausea e disgeusia. Riferisce calo ponderale di circa cinque chili non secondario a variazione dell'usuale dieta alimentare. Canalizzazione riferita nella norma con feci formate. Diuresi attiva con pollachiuria.

Esame obiettivo: si apprezza addome batraciano, trattabile, globoso per adipe, sovradisteso da fenomeni ascitici, dolente e blandamente dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, segno di Blumberg negativo. Alla palpazione profonda sembra apprezzarsi, limitatamente per *habitus*, tumescenza pelvica in fossa iliaca destra. All'esame obiettivo ginecologico si conferma regione annessiale aumentata di consistenza per tumescenza della quale si apprezza per via vaginale il polo inferiore.

Esami strumentali: l'ecografia addominale e l'ecografia ginecologica descrivono un quadro di ascite severa, diffusa all'alto addome con tumescenza di circa 20 cm di pertinenza annessiale (RMI con alto rischio di malignità, ROMA Score 98,2% e IOTA Adnex Model 96,1%) e impianti metastatici diffusi lungo il peritoneo pelvico e nello scavo di Douglas. Sembrano apprezzarsi a livello diaframmatico destro alcune irregolarità sulla superficie compatibili con localizzazioni metastatiche e si evidenzia inoltre quadro suggestivo per *omental cake*.

La TC *Total Body* per *staging* conferma la presenza di voluminosa neoformazione in regione annessiale destra di pertinenza ginecologica delle dimensioni massime di circa 20x15 cm, impianti multipli a livello del peritoneo pelvico, delle docce paracoliche e lungo la superficie del diaframma destro con infarcimento neoplastico del grande e del piccolo omento. Diffuse linfadenopatie a livello pelvico e alcune riconoscibili nel contesto mesi intestinali, in assenza di lesioni intraparenchimali. Si apprezza minima falda di versamento pleurico bilaterale in assenza di localizzazioni pleuriche o polmonari sospette per impianti metastatici extraddominali.

Esami ematochimici: si rileva una modesta leucocitosi, un rialzo lieve delle transaminasi (Grado 1) con associato lieve rialzo della GGT (Grado 1); il dosaggio dei marcatori tumorali evidenzia un rialzo del CA125 (3500 UI), dell'HE4 (350 UI) e del CA19.9 (78 UI).

Approccio terapeutico iniziale

In relazione alla sintomatologia persistente si

esegue paracentesi evacuativa con drenaggio di circa 2500 ml di liquido siero-ematico sul quale è eseguito esame citologico; si conferma la presenza di cellularità neoplastica da adenocarcinoma di verosimile primitività ginecologica (PAS8+, Claudina4+, WT1+, P53+ con ER debole). È stata inoltre eseguita la ricerca per mutazioni genetiche somatiche per BRCA che non ha evidenziato mutazioni patogenetiche.

Le condizioni cliniche attuali, la storia clinica e l'anamnesi della paziente non pongono controindicazione ad anestesia generale (ASA 2). Pertanto alla luce del quadro clinico si decide per laparoscopia operativa al fine di valutare la fattibilità del *debulking* chirurgico. Il quadro laparoscopico conferma il quadro di carcinosi diffusa, tuttavia con impianti multipli macroscopici senza evidenza di malattia miliariforme. I visceri intestinali appaiono liberi da localizzazioni neoplastiche, mentre è confermata la presenza di alcuni impianti di circa 10 mm di natura non miliariforme a livello dell'emidiaframma di destra e del legamento falciforme epatico. La superficie epatica non sembra coinvolta dal processo neoplastico. L'omento appare trasformato da processo neoplastico e risulta profondamente fissato ai piani sottostanti. Alla luce del quadro intra-operatorio si decide di convertire l'intervento per via laparotomica xifo-sovrappubica e di procedere a *debulking* chirurgico. Durante l'intervento si procede ad annessiectomia bilaterale con rimozione della tumescenza destra, isterectomia totale, deperitoneizzazione del peritoneo delle pareti pelviche laterali, Douglassiectomia e peritonectomia vescicale. Si rimuovono inoltre localizzazioni linfonodali *bulky* a livello pelvico bilateralmente. Si procede a omentectomia totale e a resezione di porzione gastrica del piccolo omento che presentava localizzazione neoplastica. Si procede a mobilizzazione e medializzazione del visceri epatico con esposizione dell'emidiaframma di destra, all'esplorazione palpatoria non si apprezza localizzazione retroepatica e si procede pertanto a resezione delle lesioni diaframmatiche senza creare soluzioni di

continuo con la cavità pleurica, in concomitanza si procede a resezione del legamento. Si apprezza infiltrazione della *porta hepatis* che appare conglobata in localizzazione metastatica per la quale il tentativo di resezione chirurgica non risulta fattibile. Al termine della procedura chirurgica infatti permane tumore residuo di circa 2 cm a livello della *porta hepatis*. Il decorso post-operatorio è stato regolare. I controlli ematochimici post-operatori evidenziavano ancora un modesto rialzo delle transaminasi e della GGT (entrambe di Grado 1). I valori pressori arteriosi registrati nel post-operatorio risultavano nella norma, sebbene con l'utilizzo di monoterapia antiipertensiva con betabloccante. Il dosaggio del CA125 eseguito tre giorni dopo l'intervento chirurgico evidenziava un netto calo (500 UI).

Diagnosi finale e stadio

L'esame istologico dei pezzi chirurgici evidenziava adenocarcinoma sieroso di alto grado di origine tubo-ovarica con impianti e localizzazioni metastatiche multiple a livello omentale, peritoneale e del diaframma e si depone per stadio FIGO IIIC (2009).

Evoluzione clinica e risposta alla terapia

In relazione al quadro complessivo si ritiene opportuno trattamento adiuvante con carboplatino (AUC 5) e taxolo (175 mg/m²) per almeno 6 cicli ogni 21 giorni. Visto il buon controllo pressorio e il minimo rialzo di transaminasi non si è ritenuto controindicato il trattamento aggiuntivo con bevacizumab (15mg/kg) a partire dal secondo ciclo di chemioterapia. Non sono stati registrati eventi avversi o tossicità di rilievo durante la somministrazione dei farmaci chemioterapici e il trattamento nel complesso è stato ben tollerato dalla paziente. Anche l'aggiunta del bevacizumab al trattamento è stata priva di complicazioni e di eventi avversi. I valori pressori sono stati ben controllati con il monotrattamento antiipertensivo e la proteinuria urinaria delle 24 ore è sempre rimasta nel range di normalità. Persisteva invariato il minimo rialzo dei valori di transaminasi e GGT,

per il quale gli accertamenti ecografici epatici sono sempre risultati nei limiti di norma. Durante il trattamento è stata registrata la negativizzazione del marcatore CA125 dopo il terzo ciclo. Al termine dei sei cicli infusivi di carboplatino e taxolo si è proceduto a valutazione della risposta complessiva al trattamento mediante TC *Total Body* che evidenziava risposta completa al trattamento, in particolare a livello della *porta hepatis* non era riconoscibile tessuto di verosimile natura neoplastica. Si prosegue il trattamento di mantenimento con bevacizumab.

2.1.2 Possibili alternative terapeutiche

Le condizioni cliniche della paziente hanno permesso un approccio in prima istanza chirurgico, confermato nella sua fattibilità da un *assessment* laparoscopico. In relazione al quadro intraoperatorio e al tumore residuo non ottimale al termine della chirurgia di *debulking* si è soprasseduto all'esecuzione di chemioterapia per via intraperitoneale, sussistendo evidenze sufficienti a sostegno di tale approccio solo in caso di tumore residuo ottimale. La mancata presenza di mutazioni somatiche patogenetiche per BRCA non ha permesso l'utilizzo di *target therapy* con inibitori di PARP mediante arruolamento in studio clinico. L'aggiunta di bevacizumab alla scheda di trattamento con carboplatino e taxolo è stata pertanto una scelta pressoché necessaria anche alla luce del tumore residuo non ottimale.

Commento

Lo scenario clinico rappresenta uno dei tipici impieghi del bevacizumab in aggiunta al trattamento di prima linea con carboplatino e taxolo dopo chirurgia di debulking. L'impiego di bevacizumab trova ulteriore conferma per la presenza di tumore residuo non ottimale e offre quindi un potenziale notevole vantaggio in questo tipo di pazienti ai quali è precluso l'utilizzo per via intraperitoneale

di chemioterapici. Nonostante i valori di PA borderline della paziente, il solo impiego di trattamento monoterapico antipertensivo ha permesso l'utilizzo dell'agente antiangiogenetico senza ravvisare

tossicità o eventi avversi. Pertanto il bevacizumab ha dimostrato sia in associazione a chemioterapia sia nella fase di mantenimento una buona tollerabilità.

2.2 Le evidenze disponibili

Le evidenze potenzialmente rilevanti in questo caso clinico derivano in parte da studi prognostici ma soprattutto dalle analisi condotte su quei sottogruppi di pazienti, tra quelli inseriti nei grandi studi clinici nel carcinoma ovarico, che avevano un residuo postchirurgico subottimale.

2.2.1 Importanza della chirurgia e del residuo tumorale

È noto come il ruolo della chirurgia sia fondamentale nel trattamento del carcinoma ovarico e di come lo sforzo chirurgico iniziale sia direttamente correlato alla sopravvivenza e al tempo libero da malattia di queste pazienti. A più di 40 anni dalla pubblicazione di Griffith (1), una meta-analisi condotta da Bristow et al. (2) ha valutato gli effetti della chirurgia citoreduttiva sulla sopravvivenza nel cancro ovarico avanzato (**Figura 1**). Gli autori hanno concluso che esiste una correlazione statisticamente significativa, tra percentuale di citoreduzione massimale e sopravvivenza mediana, anche tenendo conto di tutte le altre variabili. Inoltre, ogni 10% d'incremento nella citoreduzione massimale è stato associato a un 5,5% di incremento della so-

pravvivenza mediana. È probabile che grazie alla chirurgia siano rimossi i cloni di cellule fenotipicamente resistenti ai farmaci, diminuendo così la comparsa precoce della chemio-resistenza, aumentando verosimilmente la perfusione dei chemioterapici alle cellule residue e riducendo il numero delle cellule neoplastiche in grado di indurre un'immunosoppressione. Diverse casistiche europee e di recente, una casistica americana (3-9), hanno rilevato come il tasso di citoreduzione ottimale risulti notevolmente più alto in centri di riferimento grazie a un elevato volume di pazienti e al training specifico dei chirurghi oncologi. Da un'analisi Italiana del gruppo di Greggi et al., il tasso di interventi chirurgici con residuo tumorale assente è risultato essere pari al 60% nei centri di riferimento e al 24,6% ($p < 0,001$) nei Centri senza specifica specializzazione per la patologia oncologica

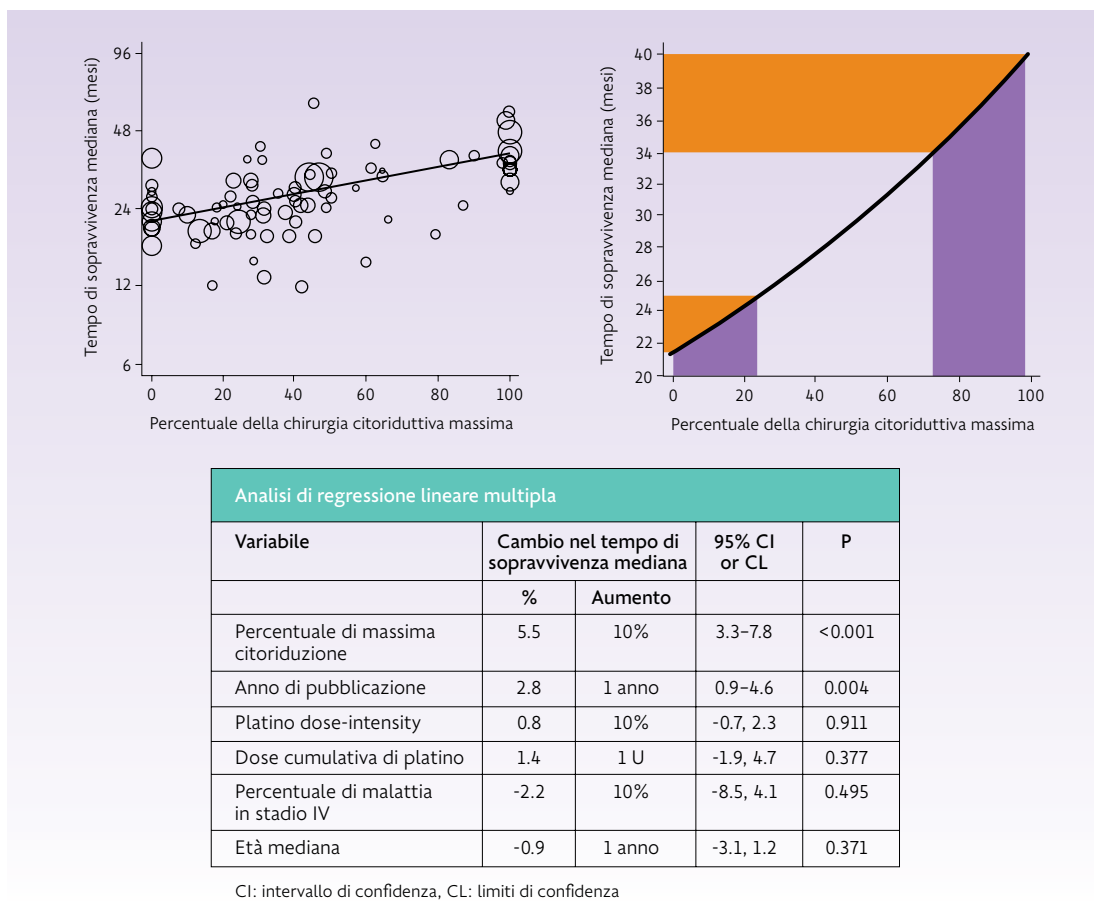


Figura 1 Effetto sulla sopravvivenza della chirurgia citoriduttiva massimale per il carcinoma avanzato dell'ovaio nell'era del platino: una metaanalisi
Mod. da: Bristow et al, JCO 2002; 20: 1248.

ginecologica (10). Il dato è correlato all'*overall survival* (OS) e da questo nasce l'esigenza di centralizzare i casi.

2.2.2 Trattamento post-operatorio della paziente con residuo

Da anni lo standard terapeutico nel trattamento del carcinoma ovarico avanzato è stato rappresentato dalla combinazione di carboplatino AUC5/6 e paclitaxel (175 mg/m² e.v. ogni 21 giorni). Diversi studi sono stati condotti al fine di migliorare questo standard (*dose dense*, l'aggiunta di un terzo chemioterapico, chemioterapia intraperitoneale, chemioterapia di mantenimento), ma sostanzialmente solo due sono riusciti a

cambiare la pratica clinica. Gli studi di fase III randomizzati GOG218 e ICON7 (**Figure 2 e 3**) hanno confrontato il regime classico con carboplatino e taxolo con la stessa chemioterapia in combinazione e mantenimento a bevacizumab. I due studi hanno arruolato popolazioni non del tutto analoghe per periodi diversi di trattamento e a dosi differenti di bevacizumab (stadi III e IV citoridotte in modo subottimale, per 15 mesi totali di trattamento e a 15 mg/kg nel GOG218; stadi I-IV per 12 mesi totali di trattamento, a 7,5 mg/kg nell'ICON7), mostrando in entrambi gli studi un incremento statisticamente significativo della *progression free survival* (PFS) (10,3 vs 14,1 mesi; HR: 0,72; 95%CI: 0,63-0,83; p<0,001, nello studio GOG218 e 17,3 mesi vs 19,8 mesi p<0,001, nello studio ICON7

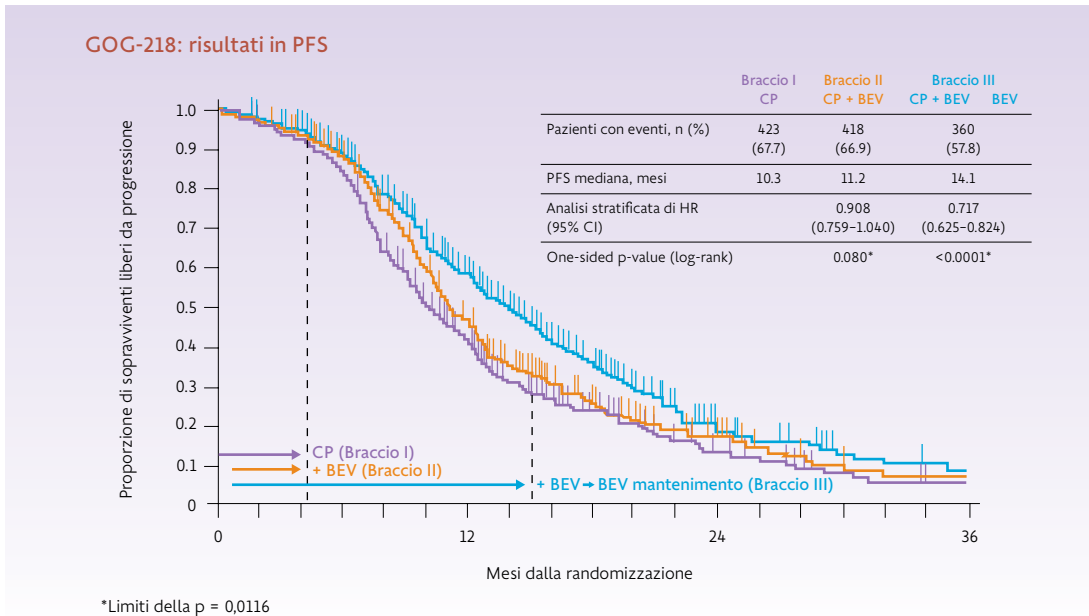


Figura 2 Bevacizumab e chemioterapia nella prima linea del carcinoma avanzato dell'ovaio
Mod. da: Burger RA, et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-83.

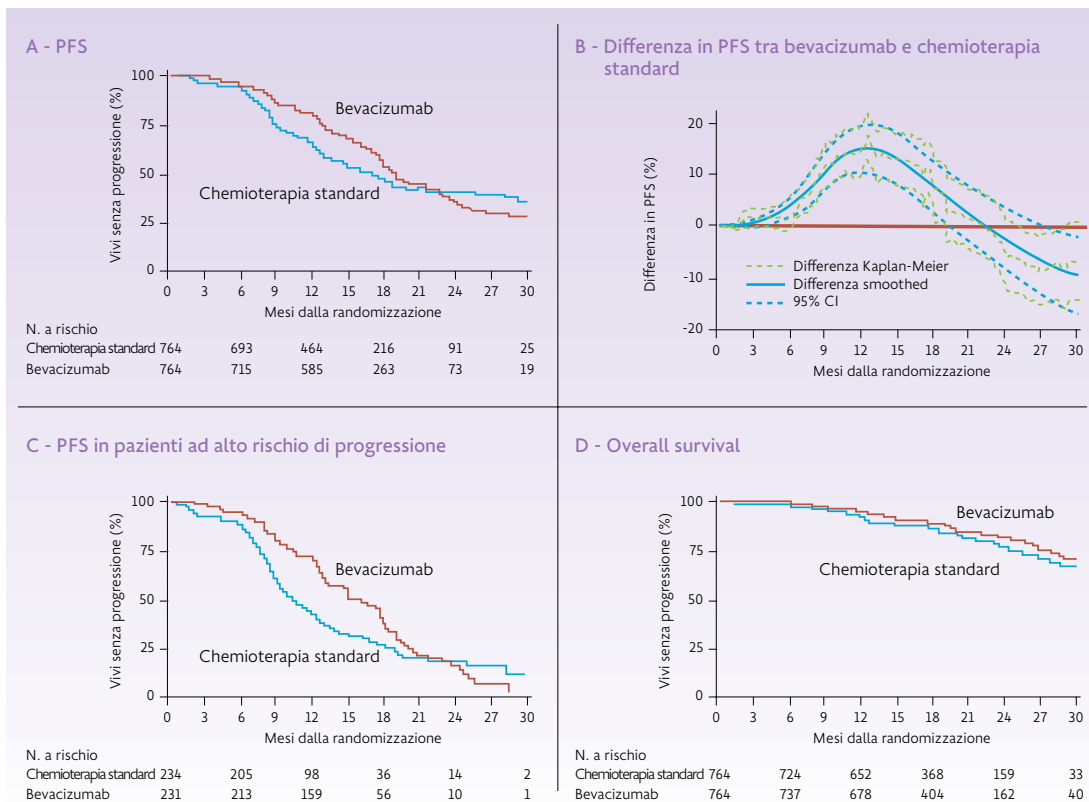


Figura 3 Risultati dello studio ICON7: analisi primaria
Mod. da: Perren TJ, et al. N Engl J Med 2011; 365: 2484-96.

per il braccio standard e sperimentale rispettivamente) (11, 12). Nella recente *review* di Colombo N, et al. viene brevemente discusso il razionale della terapia anti-angiogenetica e presentata una revisione degli studi di fase III con una particolare attenzione al bevacizumab, mettendo in evidenza alcuni questioni aperte che sono al centro della ricerca in corso (13).

2.2.3 Analisi post-hoc: criticità

Un'analisi *post-hoc* aggiornata dello studio ICON7, ha mostrato un vantaggio in OS di 9,4 mesi nel sottogruppo delle pazienti a cattiva prognosi (stadi III e IV con residuo tumorale > 1cm). All'ASCO 2015, un'altra analisi post-hoc dello studio ICON7 presentata da Gonzales-Martin et al., è emerso che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di

prima linea a base di carboplatino + paclitaxel migliora la PFS anche nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio IIIB-IV con malattia residua assente dopo chirurgia, riducendo il rischio di progressione del 23% (14).

In una *post-hoc* analisi ma del GOG218 riguardante una popolazione simile a quello riportata da Oza et al. (stadi III e IV con residuo tumorale > 1cm), il miglioramento della OS con bevacizumab non è stato significativo rispetto al braccio di controllo, con una mediana di sopravvivenza complessiva di 38,6 mesi nel gruppo trattato con chemioterapia standard rispetto ai 42,1 mesi nel gruppo trattato con chemioterapia e bevacizumab (*hazard ratio* [HR]: 0,86; 95%CI: 0,71-1,04; p=0,055). Gli autori hanno ipotizzato che il dato sia spiegabile alla luce del fatto che il 40% delle pazienti inizialmente trattate nel braccio standard ha ricevuto bevacizumab dopo la progressione (*cross over*) (14-16).

2.3 Critica metodologica

Il caso clinico descritto si riferisce a un caso di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, in fase avanzata di malattia (stadio IIIC), sottoposto a chirurgia citoriduttiva sub-ottimale con residuo tumorale > 2 cm.

Il trattamento standard del carcinoma ovarico in fase avanzata prevede l'utilizzo della chirurgia citoriduttiva primaria seguita dalla chemioterapia di prima linea con carboplatino + paclitaxel (17).

Tentativi di migliorare l'outcome di queste pazienti sono stati fatti utilizzando la chemioterapia intraperitoneale (18) e intensificando la dose del paclitaxel attraverso la schedula dose-dense (19).

Sebbene la chemioterapia intraperitoneale abbia portato a un miglioramento dell'OS rispetto alla chemioterapia standard, essa rappresenta un'opzione solo per donne con malattia avanzata sottoposte a chirurgia citoriduttiva ottimale (18), quindi non applicabile al caso clinico in discussione.

Relativamente alla schedula dose-dense del paclitaxel, sebbene questa si sia dimostrata capace di migliorare la PFS e l'OS nello studio giapponese JGOG-3016 (19), questi dati non sono stati confermati nello studio italiano MITO-7 (20).

2.3.1 Trattamento con bevacizumab

Dati preclinici suggeriscono che l'aumentata espressione di VEGF nelle cellule di carcinoma ovarico si associa allo sviluppo di ascite e a progressione tumorale (21). Il bevacizumab, anticorpo monoclonale anti-VEGF, ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la PFS quando combinato alla chemioterapia standard di prima linea, come emerso dai già citati due studi prospettici, randomizzati, di fase III, il GOG0218 e l'ICON7 (11, 12). La PFS rappresenta l'*end-point* primario di entrambi gli studi.

- Lo **studio GOG-0218**, che ha arruolato 1873 pazienti con carcinoma ovarico in stadio III citoridotte in modo incompleto o in stadio IV di malattia, ha mostrato, a un *follow-up* mediano di 17,4 mesi, un

miglioramento di 3,8 mesi della mediana di PFS con il bevacizumab combinato alla chemioterapia e seguito dal mantenimento col farmaco biologico rispetto alla sola chemioterapia. La popolazione in studio aveva una relativa cattiva prognosi essendo il 40% costituita da stadio III di malattia con residuo tumorale >1 cm e il 26% da stadio IV.

L'effetto del bevacizumab sulla PFS, rispetto al braccio di controllo con sola chemioterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi analizzati (stadio, residuo tumorale, istotipo, grado tumorale, età, performance status).

- Lo **studio ICON7** ha invece arruolato una popolazione più ampia, studiando, oltre che pazienti con malattia avanzata (stadio IIB-IV), anche quelle con carcinoma ovari-

co in fase precoce (stadio I-IIA) con fattori di alto rischio (grado 3 o istologia a cellule chiare) oppure quelle con malattia avanzata senza residuo tumorale macroscopico (12). Lo studio, condotto in aperto, ha arruolato 1528 pazienti e ha mostrato un prolungamento della PFS di 1,7 mesi nel braccio sperimentale (con effetto massimo a 12 mesi). Il 70% della popolazione in studio era costituita da stadio IIIC-IV e il 26% aveva un residuo tumorale dopo citoriduzione >1 cm.

Questi due grossi studi indipendenti hanno raggiunto entrambi il loro obiettivo primario, rappresentato dal miglioramento della PFS da parte del bevacizumab, senza mostrare, tuttavia, un beneficio significativo in termini di OS sulla popolazione globale.

2.3.2 Significato degli end-point: OS e PFS

L'OS è l'obiettivo primario degli studi oncologici ma richiede molto tempo per essere analizzato, è influenzato da tutti i trattamenti eseguiti dal paziente dopo la progressione di malattia e anche dalle altre patologie concomitanti. La PFS non è influenzata da terapie *post-progression* ma non valuta l'impatto a lungo termine dei trattamenti sperimentali sulla biologia del tumore e le risposte alle terapie future. L'affidabilità del PFS come *end-point* surrogato è legata anche alla grandezza dell'effetto di un trattamento su tale misura (22-25).

Nel corso della Consensus Conference di Vancouver del 2010 si è stati concordi nel definire la PFS come il migliore *end-point* primario negli studi di terapia di prima linea del carcinoma ovarico avanzato, inclusi quelli con terapie di mantenimento, a causa dell'effetto confondente delle terapie post-progression sull'OS, incluso il *cross-over* dal braccio di controllo a quello sperimentale (17). Un altro svantaggio dell'aver l'OS come *end-point* primario è la necessità di un lungo follow-up

e dell'arruolamento di un gran numero di pazienti, difficile da ottenere per tumori relativamente poco frequenti come il carcinoma ovarico (25). Peraltro, almeno per le terapie di prima linea nel carcinoma ovarico, la PFS è accettato come surrogato di OS (26, 27), mentre nelle linee successive perde gradualmente importanza a causa della scarsa efficacia dei trattamenti post-progression che le pazienti ricevono. Per limitare i bias, è importante che gli studi che hanno la PFS come *end-point* primario siano condotti in doppio cieco, come avvenuto per il GOG-0218.

Sono state compiute diverse analisi esplorative sull'uso dell'OS come *end-point* primario. Fra queste va citata un'analisi esplorativa dell'ICON7 che ha mostrato un prolungamento significativo dell'OS ottenuto col bevacizumab in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio di progressione definito dalla presenza di stadio III citoridotto in modo sub-ottimale, stadio III non operabile, stadio IV (OS da 34,5 a 39,3 mesi) (15). Questo dato è coerente con i risultati di PFS ottenuti in una popolazione con caratteristiche simili osservata nel GOG-0218 e con il massimo beneficio in PFS osservato nel sottogruppo ad alto rischio dell'ICON7 (mPFS da 10,5 a 15,9 mesi).

Conclusioni

I risultati di queste analisi esplorative non possono, tuttavia, essere considerati conclusivi e necessitano di una valutazione prospettica. Pertanto al momento attuale non è possibile identificare un sottogruppo di pazienti che beneficiano maggiormente dal trattamento col bevacizumab in prima linea.

La popolazione maggiormente rappresentata nei due grossi studi di fase III presenta caratteristiche di relativa cattiva prognosi (stadio IIIB-IV), simili a quelle ritrovate in questo caso clinico, per il quale, pertanto, risultano applicabili i risultati secondo cui il bevacizumab aggiunto alla chemioterapia standard di prima linea migliora in modo statisticamente e clinicamente significativo la PFS.

Referenze

1. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259.
3. Olaitan A, Weeks J, Mocroft A, et al. The surgical management of women with ovarian cancer in the south west of England. *Br J Cancer* 2001; 85: 1824-1830.
4. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 499-505.
5. Soegaard Andersen E, Knudsen A, Svarrer T, et al. The results of treatment of epithelial ovarian cancer after centralisation of primary surgery. Results from North Jutland, Denmark. *Gynecol Oncol*. 2005; 99: 552-556.
6. van Vliet MM, Schreuder HW, Pasker-de Jong PC, Duk MJ. Centralisation of epithelial ovarian cancer surgery: Results on survival from a peripheral teaching hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 72-78.
7. Barton DP, Adib T, Butler J. Surgical practice of UK gynaecological oncologists in the treatment of primary advanced epithelial ovarian cancer (PAEOC): A questionnaire survey. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 347-351.
8. Cliby WA, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Ovarian cancer in the United States: Contemporary patterns of care associated with improved survival. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 11-17.
9. Verleye L, Vergote I, van der Zee A.G.J Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36, Suppl 1: S108-S114.
10. Gregg S, Falcone F, Carputo R, et al. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Gynecol Oncol* 2016 ; 140: 425-429.
11. Burger, RA, Brady, MF, Bookman, MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
12. Perren, TJ, Swart, AM, Pfisterer, J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496.
13. Colombo N, Conte PF, Pignata S, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: Focus on clinical data and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 97: 335-348.
14. Gonzalez-Martin A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and residual disease in the ICON7 trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) ± bevacizumab (BEV) for ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2015; 33 (S) 2015 ASCO Annual Meeting, abstr. 5548.
15. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928-936.
16. Coleman, R, Burger, RA, Brady, MF et al. Analysis of survivorship in high-risk patients on treated on GOG-218. *Gynecol Oncol* 2013; 130: e112-e113
17. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 750-755.
18. Armstrong DK, Brady MF. Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: A treatment ready for prime time. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4531-4533.
19. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, et al. Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020-1026.
20. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396-405.
21. Graybill W, Sood AK, Monk BJ, Coleman RL. State of the science: Emerging therapeutic strategies for targeting angiogenesis in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 223-226.

22. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, et al. *Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper*. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 8-17.
23. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. *Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials*. *Cancer*. 2015; 121: 1737-1746.
24. Castonguay V, Wilson MK, Diaz-Padilla I, et al. *Estimation of expectedness: Predictive accuracy of standard therapy outcomes in randomized phase 3 studies in epithelial ovarian cancer*. *Cancer* 2015; 121: 413-422.
25. Tate Thigpen J. *Contemporary phase III clinical trial endpoints in advanced ovarian cancer: Assessing the pros and cons of objective response rate, progression-free survival, and overall survival*. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 121-129.
26. Buyse M. *Use of meta-analysis for the validation of surrogate endpoints and biomarkers in cancer trials*. *Cancer J* 2009; 15: 421-425.
27. Sjoquist KM, Lee C, Lord S, et al. *Progression-free survival (PFS) as a surrogate end point for overall survival (OS) in first-line treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC)*. *J Clin Oncol*, 2012 ASCO; 30 (S) 2012 Annual Meeting, abstr. 5081.

Scenario clinico 3

Impiego di bevacizumab in neoadiuvante

3.1 Il caso | a cura di Claudia Andretta

3.2 Le evidenze disponibili | a cura di Francesca Pella

3.3 Critica metodologica | a cura di Marinella Zilli, Alessandra Bologna



3.1 Il caso

Paziente di 65 anni, caucasica. La signora viveva con il marito e una figlia; non storia di fumo di sigaretta e un'assunzione sporadica e modesta di alcolici.

Anamnesi oncologica: non presentava familiarità per neoplasia.

Anamnesi patologica remota: si evidenziava una broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nota da almeno 15 anni, obesità severa, un'ipertensione in trattamento farmacologico da circa 15 anni con un ACE-inibitore e un'ipercolesterolemia in trattamento con statine. Era inoltre riferita l'esecuzione di un intervento chirurgico di tonsillectomia in età infantile, un intervento di safenectomia destra all'età di 50 anni e uno stato ansioso trattato con uso sporadico di benzodiazepine.

L'ultima visita ginecologica risaliva a 5 anni prima, riferita negativa, così come il controllo mammografico eseguito 2 anni prima nell'ambito del programma di screening regionale. Non aveva mai eseguito indagini di screening per neoplasie gastro-intestinali.

La paziente riferiva discreto benessere e una vita moderatamente attiva fino a qualche settimana precedente l'accesso in ospedale.

3.1.1 Lo scenario clinico

Nel gennaio 2014 giunge alla nostra attenzione con un quadro di subocclusione intestinale e dispnea per sforzi moderati. Il quadro clinico rappresentava l'evoluzione di una sintomatologia esordita alcune settimane prima e peggiorata repentinamente fino a indurre la paziente a rivolgersi al Pronto Soccorso. Il *Performance Status* (PS) alla prima visita presso la nostra struttura era stato giudicato pari a 1 secondo ECOG, principalmente per i disturbi riferiti che impattavano sulla quotidianità.

Esami strumentali: in Pronto Soccorso la paziente ha eseguito una TC torace-addome e una valutazione chirurgica come approfondimento delle alterazioni dell'alvo e della dispnea. La TC aveva dimostrato a livello toracico un versamento pleurico bilaterale.

Il parenchima polmonare era risultato privo di lesioni focali; erano evidenti le alterazioni legate alla BPCO. Vi era evidenza di multiple formazioni linfonodali ingrandite nel mediastino, le maggiori delle quali in finestra aorto-polmonare (circa 13x10 mm), a sinistra dell'aorta toracica discendente (circa 12x8 mm) e all'angolo cardio-frenico anteriore (circa 15x8 mm).

Per quanto concerneva il quadro addominale, era presente diffuso versamento ascitico, maggiormente rappresentato in sede periepatica e perisplenica e in scavo pelvico (spessore sino a circa 5 cm), ispessimento dei piani peritoneali soffici e addensati con nodularità nel contesto in un quadro sospetto per carcinosi. Il fegato era privo di alterazioni focali. A destra era segnalata una notevole dilatazione della via escretrice urinaria, con diametro AP della pelvi renale fino a circa 31 mm e di

circa 10 mm al terzo prossimale dell'uretere in un quadro d'idronefrosi. Vescica distesa, priva di evidenti lesioni aggettanti nel lume, ma con diffuso ispessimento del profilo della cupola, verosimilmente in corrispondenza della flessione peritoneale. Vi era inoltre un grossolano ispessimento delle pareti intestinali e marcata soffiatura da sospetta infiltrazione dei piani adiposi circostanti. Multiple linfadenomegalie erano presenti in sede periaorto-cavale e lungo il decorso dei vasi iliaci. Male delimitabili gli annessi verosimilmente ingranditi ma nel contesto di diffusa soffiatura dei piani adiposi pelvici e di ispessimenti nodulari della riflessione peritoneale.

Esami ematochimici: si evidenziava un'ipercreatininemia (1,7 mg/dL), lieve iposodemia e un CA125 pari a 543 UI/mL.

Approccio terapeutico iniziale

Il quadro subocclusivo si è risolto con terapia medica; è stata posizionata una nefrostomia destra con ripristino della funzionalità renale e risoluzione dell'idronefrosi. Ha eseguito pancoloscopia e cistoscopia, entrambe negative per infiltrazione neoplastica.

Dopo toracentesi evacuativa vi è stato un miglioramento soggettivo della dispnea e la paziente è stata sottoposta a laparoscopia diagnostica. Tale procedura ha confermato il quadro di carcinosi peritoneale con diffusione miliariforme a livello omentale. Il chirurgo ginecologo ha eseguito una biopsia di nodulo omentale sospetto. Nel post-intervento la paziente è stata trasferita in Terapia Intensiva per un episodio di desaturazione severo che ha richiesto un supporto di O₂ terapia e monitoraggio per 24 ore. La situazione è andata gradualmente migliorando ed è stata imputata a una esacerbazione della broncopneumopatia.

Diagnosi finale e stadio

Gli accertamenti anatomo-patologici hanno evidenziato la presenza di cellule neoplastiche all'esame citologico del liquido pleurico mentre l'esame istologico del nodulo peritoneale ha posto diagnosi di neoplasia epiteliale

sierosa ad alto grado di verosimile pertinenza ovarica.

Evoluzione clinica e risposta alla terapia

Alla luce delle comorbidità (BPCO e obesità severa) e dell'episodio di desaturazione occorso nel post-operatorio, l'anestesista ha ritenuto la paziente non candidabile a intervento chirurgico maggiore.

La paziente è stata perciò trasferita presso l'area degenze del Dipartimento di Oncologia e, dopo 15 giorni dalla procedura chirurgica, ha avviato il primo ciclo di trattamento con carboplatino 5 AUC e paclitaxel 175 mg/m². Il trattamento è stato ben tollerato e la paziente è stata dimessa a domicilio nei giorni successivi per proseguire il trattamento in regime ambulatoriale presso il Day Hospital oncologico. Dal secondo ciclo è stato associato anche il bevacizumab 15 mg/kg proseguito fino al 3° ciclo. Dopo tale ciclo è stata eseguita una ristadiatione con TC torace-addome che ha dimostrato una risposta radiologica delle lesioni linfonodali e peritoneali e una stabilità del versamento (invariato dopo la toracentesi). Vi era stato un consensuale calo del CA125 (dopo 3 cicli era pari a 210 UI/mL). Dopo discussione al meeting multidisciplinare gineco-oncologico, previo nulla osta anestesiológico, si è concordato di avviare la paziente a intervento chirurgico di *debulking*. A scopo prudenziale, data la somministrazione del farmaco antiangiogenetico consensualmente al 3° ciclo di chemioterapia, l'intervento chirurgico è stato schedato tra la 4^a e la 5^a settimana dall'ultimo trattamento. In data 20.5.2014 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico d'isteroannessiectomia bilaterale, linfadenectomia, omentectomia, peritonectomia pelvica e sbrigliamento dell'uretere destro (con contestuale rimozione della nefrotomia destra). Il residuo di malattia post-chirurgico è stato definito R1 (residuo microscopico per modularità miliariformi in sede di peritoneo diaframmatico). L'esame istologico definitivo ha confermato la presenza di un carcinoma sieroso ad alto grado dell'ovaio con interessamento delle

ovaie bilateralmente, di 7 linfonodi paraoartici, dell'omento.

Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente ha ricevuto il 4° ciclo di carboplatino+paclitaxel (omettendo il bevacizumab) 20 giorni dopo l'intervento. All'avvio del 5° ciclo il CA125 era pari a 58 UI/mL. Dal 5° ciclo è stato nuovamente introdotto il bevacizumab 15 mg/kg in associazione alla chemioterapia (5° e 6° ciclo) e poi proseguito in monoterapia fino a 15 mesi totali. Il trattamento con bevacizumab è stato ben tollerato, si segnala la necessità di adeguare la terapia antipertensiva della paziente per insorgenza di ipertensione mal controllata a partire dall'8° ciclo di bevacizumab.

Alle rivalutazioni strumentali eseguite periodicamente con TC torace-addome non vi era evidenza di malattia residua e il marcatore CA125 è progressivamente calato e rimasto non significativo (VN 0-30 UI/mL) per tutta la durata del trattamento con bevacizumab.

3.1.2 Possibili alternative terapeutiche

Una possibilità terapeutica consisteva nel sottoporre la paziente a intervento chirurgico di *debulking* in prima battuta, avviando il trat-

tamento chemioterapico e antiangiogenico dopo l'intervento. La prudenza anestesiológica legata all'episodio di desaturazione dopo l'intervento di laparoscopia ha determinato l'iter terapeutico e la scelta di avvio di un trattamento neoadiuvante.

Una possibile alternativa era l'avvio del bevacizumab dopo l'intervento chirurgico di *debulking*, alla luce della prudenza di mantenere un intervallo di tempo adeguato tra il farmaco antiangiogenetico e un intervento di chirurgia maggiore. Tale prudenza è stata comunque osservata.

Commento

In considerazione del quadro di esordio della malattia (stadio IV per citologia pleurica positiva) e delle comorbidità della paziente, l'iter scelto ha permesso di garantire un adeguato staging preoperatorio e l'avvio di un trattamento ottimale nonostante la scelta di procrastinare l'intervento chirurgico. Un trattamento che possiamo definire massimale (carboplatino + paclitaxel + bevacizumab) può offrire una valida chance terapeutica e rimane la prima scelta laddove non vi sia un giudizio di operabilità e/o reseccabilità in prima battuta, come nel caso in oggetto.

3.2 Le evidenze disponibili

Il tumore ovarico è la principale causa di morte tra le neoplasie ginecologiche. La chirurgia seguita da chemioterapia rappresenta la terapia standard ed è dimostrato che la sopravvivenza migliora se dopo chirurgia si ottiene un tumore residuo assente o < 1 cm. Tuttavia nel 40-70% dei casi non è possibile raggiungere una citoriduzione primaria ottimale specie quando la malattia è molto diffusa alla diagnosi o la paziente è in condizioni generali scadute al punto da non poter ricevere un trattamento chirurgico importante. Per le pazienti che presentano malattia non resecabile o per le pazienti con controindicazioni a interventi demolitivi primari, è stata proposta come strategia alternativa, la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo.

3.2.1 Chemioterapia neoadiuvante nei tumori ovarici avanzati

Due studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo non è inferiore alla chirurgia demolitiva primaria, con una morbilità post-chirurgica più accettabile (**Tabella 1**) (1-3).

Lo studio condotto dal gruppo EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), pubblicato da Vergote et al. (1), multicentrico randomizzato di non inferiorità ha arruolato 632 pazienti affette da neoplasia ovarica di stadio IIIC-IV, randomizzate a chirurgia primaria seguita da chemioterapia in base platino versus 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia di intervallo e successivi ulteriori 3 cicli di chemioterapia. La sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (PFS) sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi (OS 29 vs 30 mesi e PFS 12 vs 12 mesi) (**Figura 1**). Solo il 41,6% delle pazienti arruolate nel

braccio chirurgia primaria ha raggiunto una citoriduzione ottimale versus l'80,6% del gruppo sottoposto a NACT. Complicazioni chirurgiche di grado >3 sono state osservate nel 20,6% nel primo gruppo e nel 6,5% nel secondo gruppo.

Nel secondo studio randomizzato di non inferiorità condotto tra il 2004 e il 2010 in UK e in Nuova Zelanda (CHORUS) e pubblicato da

		EORTC	CHORUS	
OS mediana	PDS	29 mo	NS 22.8 mo	NS
	NACT	30 mo	24.5 mo	
PFS mediana	PDS	12 mo	NS 10.3 mo	NS
	NACT	12 mo	11.7 mo	
Debulking ottimale <1 cm	PDS	41.6%	16%	
	NACT	80.6%	40%	
Complicazioni chirurgiche >grado 3	PDS	20.6%	24%	
	NACT	6.5%	14%	

Tabella 1 Confronto tra outcome dei due studi EORTC e CHORUS

Seward et al, Cancer Metastasis Rev 2015.

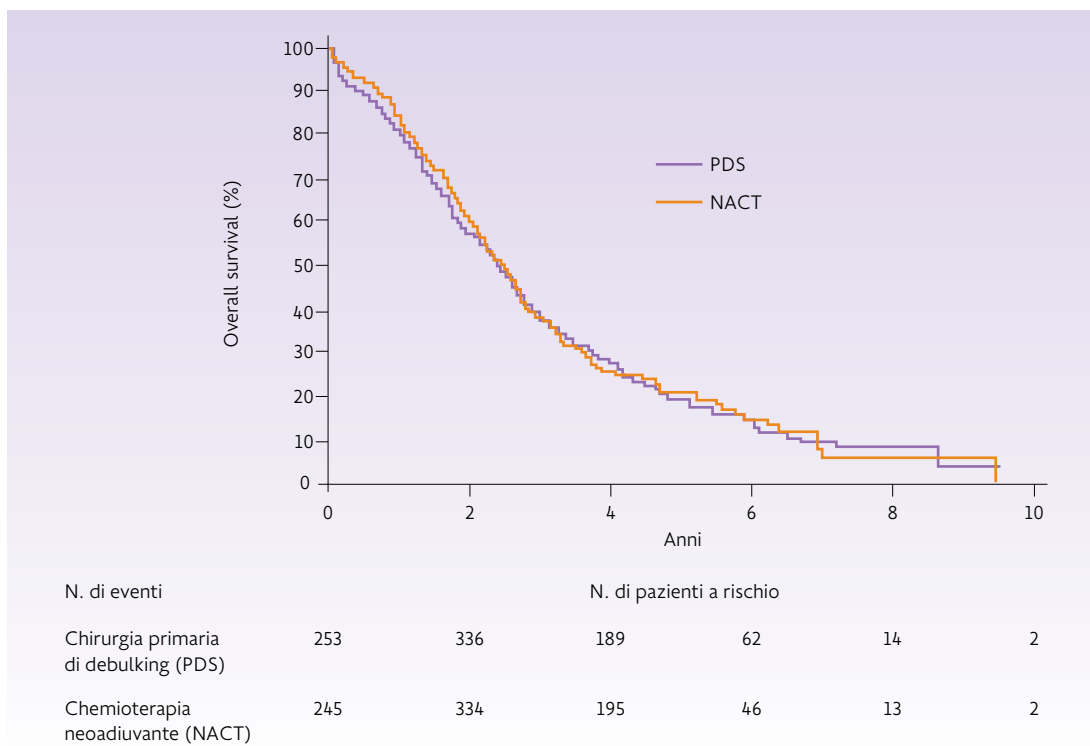


Figura 1 Overall survival (popolazione “intention to treat”) Mod. da (1).

Kehoe et al. (2), sono state incluse 552 pazienti in stadio III o IV, randomizzate a chirurgia primaria versus NACT. Non si è evidenziata alcuna differenza in OS e PFS nei due gruppi (22,8 vs 24,5 mesi e 10,3 vs 11,7 mesi rispettivamente) (**Figura 2**). Il tasso di citoriduzione ottimale è stato 16 vs 40% nel gruppo di chirurgia primaria e nel gruppo di NACT rispettivamente. Complicanze post-operatorie di grado >3 sono state osservate nel 24% del gruppo sottoposto a chirurgia versus 14% del gruppo NACT. Gli Autori concludono dunque che la chemioterapia neoadiuvante garantisce un outcome equivalente alla chirurgia primaria con minor morbidità (2, 3).

3.2.2 Uso di bevacizumab in neoadiuvante

La storia naturale del tumore ovarico è stata recentemente modificata dall’approfondirsi delle conoscenze sulla biologia del tumore e dalla scoperta di nuove strategie terapeutiche.

In questo scenario la conoscenza dei meccanismi di angiogenesi ha permesso di sviluppare nuove molecole, che stanno giocando un ruolo chiave nel definirsi di nuove modalità terapeutiche. Tra queste l’anticorpo monoclonale bevacizumab ha mostrato efficacia nel prolungare il PFS in pazienti con tumore ovarico in stadio avanzato ad alto rischio di progressione (stadi FIGO III B-C e IV). Perciò è stato approvato per il trattamento del tumore ovarico come terapia di I linea in combinazione a taxolo e carboplatino in questi stadi di malattia. I due studi di fase 3 multicentrici che hanno portato a questa approvazione sono ICON7 e GOG218, effettuati su un totale di 3401 pazienti (4, 5).

In base a questi dati, è ipotizzabile che l’aggiunta di bevacizumab anche alla chemioterapia neoadiuvante possa apportare dei vantaggi per le pazienti non candidabili a chirurgia primaria citoriduttiva. Tuttavia la letteratura in questo campo è piuttosto scarsa e rimane da stabilire il beneficio in termini di sicurezza,

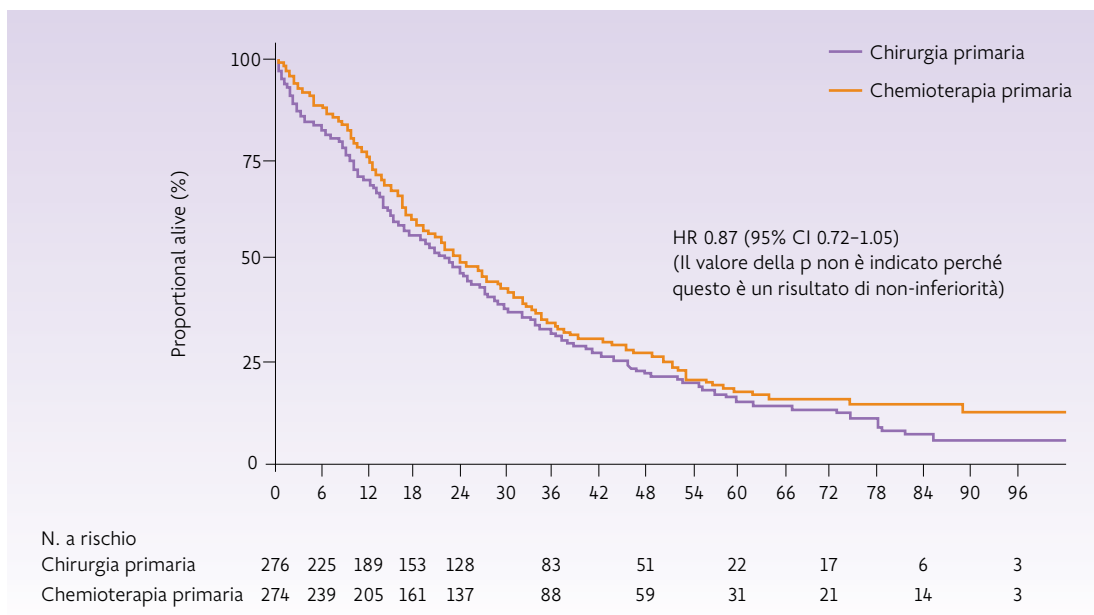


Figura 2 Progression Free Survival (popolazione “intention to treat”) Mod. da (2).

complicanze post-operatorie e vantaggi nella sopravvivenza.

Nello studio osservazionale condotto da Petrillo et al. (6), 25 pazienti affette da tumore ovarico di alto grado non resecabile, sottoposte a chemioterapia neoadiuvante più bevacizumab (15 mg/kg) e successiva chirurgia d'intervallo, sono state confrontate con 50 controlli, che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante standard seguita da chirurgia. Lo studio si è posto come scopo il confronto tra i due trattamenti in termini di tossicità, outcome perioperatori e durata del PFS. Entrambi i gruppi hanno effettuato 4 cicli di chemioterapia neoadiuvante e l'intervallo medio tra l'ultimo ciclo di chemioterapia e la chirurgia di intervallo è stato di 27 giorni. Questo dato è molto importante perché evidenzia come l'aggiunta di bevacizumab in neoadiuvante nel tumore ovarico non imponga di rimandare la chirurgia di intervallo (come invece avviene per altri tipi di tumore, come il cancro del colon-retto) sebbene un intervallo di sicurezza di 4 settimane almeno tra l'ultima somministrazione di bevacizumab e la chirurgia vada comunque rispettato (7). Ventidue casi (88%) hanno mostrato una risposta radiologica completa/

parziale versus 36 controlli (72,4% P=0,054) e alla chirurgia è stata ottenuta una citoreduzione completa nell'80% dei casi. Non si è evidenziata alcuna differenza in termini di *score* chirurgico, outcome perioperatorio (perdita ematica e giorni di ospedalizzazione), complicanze chirurgiche ed eventi avversi correlati alla chemioterapia tra i due gruppi. È stato registrato un caso di morte associato a perforazione gastrointestinale nel gruppo trattato con bevacizumab in una donna con diffuso coinvolgimento delle anse intestinali. Gli Autori, in accordo con i dati della letteratura, suggeriscono di considerare con attenzione la somministrazione di bevacizumab in NACT in presenza di diffuso coinvolgimento intestinale alla valutazione chirurgica, in caso di precedente intervento di resezione intestinale, di storia di malattie infiammatorie intestinali e di noduli retto vaginali (5, 8). Inoltre, i casi trattati con bevacizumab hanno mostrato un PFS mediano superiore rispetto ai controlli (18 vs 10 mesi p=0,001) e la somministrazione di bevacizumab è emersa come fattore prognostico indipendente per l'aumento del PFS all'analisi multivariata (*Hazard Ratio* (HR): 3,786, p=0,001) (**Figura 3**). Il beneficio in PFS

è stato di circa 8 mesi quando bevacizumab veniva effettuato in neoadiuvante e continuato anche dopo la chirurgia e come mantenimento, e appare in linea con quanto già mostrato negli studi registrativi, sebbene questi risultati vadano interpretati con cautela considerando il fatto che non si tratta di uno studio randomizzato.

Lo studio retrospettivo di Chéreau et al. (9) è limitato a 5 pazienti sottoposte a 6 cicli di chemioterapia (in quanto inizialmente giudicate inoperabili) con taxolo 175 mg/m², carboplatino AUC 5 e bevacizumab 15 mg/kg e successivamente considerate candidabili all'intervento e quindi sottoposte a chirurgia d'intervallo. La mediana di somministrazioni di bevacizumab è stata di 3 (range 3-4) e il tempo mediano tra l'ultima somministrazione di bevacizumab e la chirurgia di 54 giorni (range 34-110). Gli Autori concludono che la somministrazione di bevacizumab in neoadiuvante non aumenta il tasso di complicanze post-operatorie, se viene

mantenuto un intervallo ragionevole tra l'ultima somministrazione di antiangiogenetico e la chirurgia: nei 5 casi non era stato somministrato bevacizumab all'ultimo ciclo.

I dati preliminari pubblicati all'ASCO 2015 dello studio MITO 16A-MANGO OV2A (10), costituiscono la più vasta esperienza in questo campo. Sono state analizzate 74 pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante più bevacizumab 15 mg/kg e successiva chirurgia di intervallo. La mediana di cicli di chemioterapia e di bevacizumab è stata di 3 (range 3-4) e l'intervallo medio tra l'ultima somministrazione di bevacizumab e la chirurgia di 38 giorni (range 34-47). In 61 pazienti (82.4%) è stata ottenuta una citoriduzione ottimale alla chirurgia d'intervallo. Dopo chirurgia non ci sono stati eventi avversi maggiori (4% casi piressia, 4% casi trasfusioni post-operatorie). Gli Autori concludono che il tasso di complicanze peri-operatorie è simile a quello atteso in assenza di bevacizumab e che in futuro bisognerà considerare l'introduzione di bevacizumab in

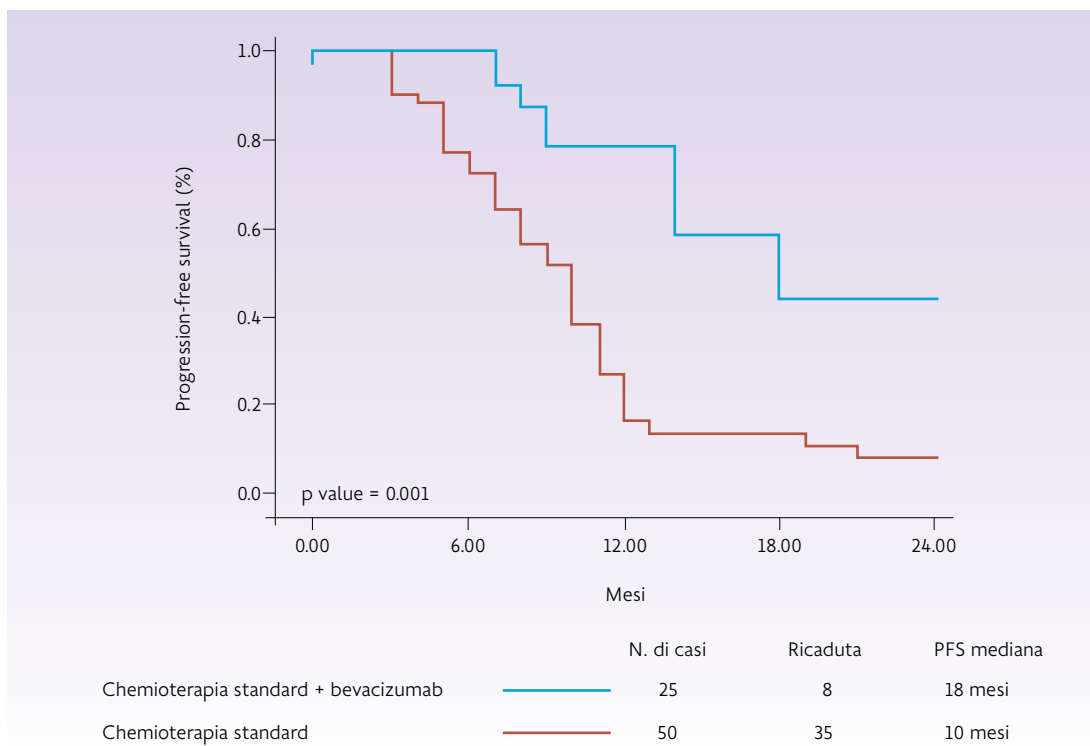


Figura 3 Analisi di Kaplan- Meier della PFS dei casi (linea blu) versus controlli (linea rossa)
Mod. da (6).

neoadiuvante. I dati definitivi di questo studio contribuiranno ulteriormente a chiarire questo aspetto.

Il beneficio e l'efficacia di bevacizumab in associazione alla chemioterapia neoadiuvante saranno definitivamente chiarificati dai dati che emergeranno da due studi prospettici randomizzati in corso (NCT01847677 e NCT 01146795) (11, 12).

Dati più approfonditi sulla sicurezza nella somministrazione di bevacizumab in associazione alla chirurgia sono presenti nella letteratura sul carcinoma del colon retto (13) e in un lavoro di Sehouli sulle pazienti affette da tumore ovarico avanzato già precedentemente trattate (almeno 4 recidive), che si sottoponevano a citoriduzione secondaria o chirurgia palliativa dopo somministrazione di bevacizumab (14). La conclusione degli Autori è stata che la chirurgia d'emergenza per occlusione intestinale e/o fistola si associa a un'alterata guarigione delle ferite (indipendentemente dal tempo intercorso dall'ultima somministrazione di bevacizumab), ma ciò non accade in caso di chirurgia di elezione. Nella letteratura sul cancro del colon-retto (7, 15), le raccomandazioni per evitare un'alterata guarigione delle ferite sono: somministrare bevacizumab dopo almeno 28 giorni da un intervento chirurgico maggiore e dopo 7 giorni da un intervento chirurgico minore.

3.2.3 Bevacizumab in neoadiuvante seguita da chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC)

Infine, va sottolineato il rischio nella somministrazione di bevacizumab in associazione alla chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia citoriduttiva e da HIPEC. I dati ad oggi disponibili sono limitati al tumore del colon-retto con carcinomatosi peritoneale (16).

In questo studio la mediana di tempo tra l'ultimo ciclo con bevacizumab e HIPEC è stata di 7 settimane (range 6-10). Bevacizumab è risultato essere il fattore di rischio più importante associato a morbidità maggiore. In particolare il rischio di fistole (per danno intraoperatorio o per deiscenza dell'anastomosi) e di emoperitoneo è risultato doppio nel gruppo trattato con bevacizumab. La percentuale di ascessi addominali è risultata significativamente differente (13,8% vs 2,9%; $p < 0,01$) e anche l'alterazione nella guarigione delle ferite (6,2% vs 0%; $p < 0,02$). Inoltre, la percentuale di pazienti che per complicanze precoci post-operatorie ha richiesto un ulteriore intervento chirurgico è stata del 25% nel gruppo bevacizumab versus 9,9% nel gruppo senza bevacizumab ($p < 0,01$). Gli Autori concludono che la somministrazione di bevacizumab seguita da chirurgia e HIPEC si associa a un rischio doppio di complicanze maggiori post-operatorie e che l'utilizzo di bevacizumab in associazione ad HIPEC andrebbe valutato con molta attenzione nel tumore del colon-retto, specie nei pazienti che dovranno sottoporsi a resezioni d'organo multiple. Nel trattamento del tumore ovarico, l'HIPEC è una strategia sperimentale non ancora validata, ma i dati di tossicità riportati per il colon dovrebbero fare riflettere attentamente se valga la pena utilizzare questa strategia nei tumori ovarici.

Conclusioni

In conclusione, l'utilizzo di bevacizumab in neoadiuvante è sicuramente un argomento di notevole interesse. I risultati degli studi prospettici in corso (11, 12) potrebbero aiutare a chiarire molti dei dubbi ancora aperti, soprattutto in termini di timing chirurgico, sicurezza, complicanze post-operatorie e vantaggi nella sopravvivenza.

3.3 Critica metodologica

Per fare una revisione critica della validità metodologica degli studi che hanno valutato l'impiego di bevacizumab in prima linea (GOG218 e ICON7) si deve innanzitutto trasformare il problema clinico in un quesito clinico, in modo da poter trovare una risposta pertinente.

Una metodologia di riferimento è costituita dal metodo P.I.C.O. (P=Paziente; I=Intervento; C=Comparazione con eventuale trattamento alternativo; O=Outcome=Esito). Inoltre bisogna prendere in considerazione la validità interna, cioè gli aspetti statistici ed epidemiologici, la rilevanza clinica (endpoint), la validità esterna (utilità dello studio per i pazienti) e la consistenza, cioè il fatto che i risultati di uno studio siano confermati da altri studi.

3.3.1 Lo studio GOG218

Nello studio GOG 218, studio di fase III randomizzato, 1873 pazienti in stadio III con residuo microscopico o senza residuo macroscopico o in stadio IV erano randomizzate con rapporto 1:1:1 a effettuare chemioterapia con carboplatino + taxolo + placebo seguita da terapia di mantenimento con placebo, oppure chemioterapia con carboplatino + taxolo + bevacizumab (15 mg/kg) + placebo di mantenimento oppure chemioterapia con carboplatino + taxolo + bevacizumab (15 mg/kg) + bevacizumab di mantenimento (15 mg/kg). Le pazienti che hanno effettuato il trattamento con bevacizumab e successivamente lo stesso come mantenimento, rispetto agli altri due gruppi di trattamento, hanno avuto un beneficio in PFS (primo endpoint dello studio) di 3,8 mesi (10,3 versus 14,1) con una

p statisticamente significativa ($p < 0,001$; HR: 0,717).

Pertanto è stato dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia standard e successivamente come terapia di mantenimento determina, rispetto alle pazienti che non lo utilizzano, un vantaggio in PFS.

Per quanto riguarda le caratteristiche delle pazienti, le pazienti sono state stratificate secondo le seguenti variabili: GOG performance status (0-2) e lo stadio/*debulking status*. Le pazienti in oggetto erano sottoposte a chirurgia primaria e non dovevano aver effettuato nessun trattamento chemioterapico. Elemento molto importante era l'intervallo dalla chirurgia all'entrata in studio delle pazienti (entro 12 settimane) e che le pazienti avessero un'anamnesi negativa per eventi vascolari e/o ostruzioni intestinali.

In questo studio inizialmente erano presenti 2 limiti che però poi sono stati risolti nel corso dello studio.

Il primo riguardava le pazienti in III stadio con residuo <1 cm che inizialmente erano escluse ma che poi sono state rese eleggibili dopo la modifica del protocollo; pertanto, le pazienti erano stratificate in 3 gruppi: stadio III con residuo ≤1 cm, stadio III con residuo >1 cm e pazienti in stadio IV.

Il secondo limite riguardava l'endpoint primario che inizialmente era l'OS ed è poi stato cambiato con la PFS. Questo perché, al pari di altri studi, l'OS non è un endpoint primario valido per l'effetto confondente dei molteplici e successivi trattamenti chemioterapici che si utilizzano in una patologia come questa, includendo anche il crossover ad altre terapie antiangiogeniche a cui possono andare incontro le pazienti affette da neoplasia ovarica avanzata.

Per questo motivo l'endpoint secondario dello studio GOG218, che era appunto l'OS, non ha raggiunto la significatività statistica. Pertanto i risultati di questo studio possono essere ritenuti validi e clinicamente rilevanti e applicabili alle pazienti con neoplasia ovarica operata. Inoltre, l'effetto del bevacizumab in questo studio si è dimostrato consistente e significativo per tutti i sottogruppi: tipo istologico, residuo, grading (1-2 vs 3), PS, età.

Per quanto riguarda i dati di sicurezza e tollerabilità, gli effetti tossici osservati erano simili a quelli osservati con l'utilizzo di bevacizumab in altri tipi di neoplasia senza impattare negativamente sulla qualità di vita. L'unico evento avverso che si è riscontrato con maggior frequenza è stata l'ipertensione arteriosa che è stata comunque gestibile con opportuna terapia nella maggior parte delle pazienti. Anche il dato allarmante di comparsa di perforazione GI e di fistola, che si potrebbero osservare maggiormente in questo tipo di pazienti, è inferiore al 3%, come osservato in altri tumori non ginecologici. L'unica accortezza è in effetti far trascorrere almeno 5 settimane dall'intervento o effettuare il primo

ciclo di chemioterapia omettendo il bevacizumab.

Sulla base dei risultati dello studio GOG218, l'EMA ha approvato l'uso di bevacizumab alla dose di 15 mg/kg somministrato ogni 3 settimane in associazione a carboplatino+taxolo fino a un massimo di 6 cicli e proseguito in monoterapia di mantenimento per un periodo massimo di 22 cicli totali.

L'indicazione prevede l'utilizzo del farmaco nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio IIIB-IV indipendentemente dalla malattia residua dopo chirurgia.

3.3.2 Lo studio ICON 7

Lo studio ICON7, altro studio di fase III randomizzato, ha anch'esso risposto al quesito se il bevacizumab associato alla chemioterapia a base di carboplatino + taxolo e successivamente somministrato singolarmente come mantenimento potesse dare un beneficio in termini di PFS e di OS rispetto alla sola chemioterapia.

Lo studio si è rivelato positivo nel dimostrare che bevacizumab ha un effetto rilevante quando associato alla chemioterapia e poi proseguito come mantenimento, però con dei limiti rispetto allo studio GOG218.

Innanzitutto ricordiamo che i due studi presentano delle differenze: lo studio ICON7 ha arruolato un numero minore di pazienti (1528) includendo gli stadi iniziali (I-IIA) con istotipo aggressivo (a cellule chiare) e/o di grado 3 oltre agli stadi IIB-IV; era diverso il disegno dello studio (nello studio ICON7 erano solo 2 i bracci di trattamento e non 3 e non era previsto l'utilizzo del placebo); il bevacizumab era proseguito come mantenimento per 12 cicli e la dose del bevacizumab in questo studio era più bassa rispetto allo studio GOG218 (7,5 mg/kg).

Per quanto riguarda le caratteristiche delle pazienti, in questo studio erano arruolate anche pazienti senza residuo visibile ma il beneficio maggiore si è osservato nelle pazienti

ad alto rischio. Gli eventi avversi erano simili e in linea con quelli dello studio GOG218 ma, probabilmente per tutti gli elementi sopra descritti, in questo studio l'effetto del bevacizumab è meno consistente rispetto a quello osservato nello studio GOG218. Inoltre, ricordiamo che nello studio ICON7 sono state effettuate due analisi post-hoc, la prima evidenziando che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di prima linea dà un vantaggio significativo in termini di OS nel sottogruppo di pazienti in stadio III non citoridotte in maniera ottimale, o in stadio IV o che non sono state sottoposte a chirurgia di debulking in prima istanza e la seconda analisi post-hoc dello studio sembra rivelare che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di prima linea migliora la PFS anche nelle pazienti in stadio IIIB-IV con malattia residua assente dopo chirurgia, riducendo il rischio di progressione del 23%. Tuttavia, le analisi di sottogruppi non predefiniti nel protocollo non permette di trarre conclusioni definitive, ma consente soltanto di generare ipotesi che devono essere verificate in studi prospettici con adeguata stratificazione a priori delle pazienti.

3.3.3 Utilizzo del bevacizumab in neoadiuvante

Per quanto riguarda l'utilizzo di bevacizumab associato alla chemioterapia con carboplatino + taxolo in neoadiuvante (9, 17) non ci sono studi che hanno dimostrato l'efficacia di bevacizumab associato alla chemioterapia con carboplatino + taxolo nel setting neoadiuvante. D'altra parte anche i dati sull'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante sono controversi.

Ci sono studi che dimostrano la fattibilità e la sicurezza di bevacizumab prima dell'intervento chirurgico. Alcuni di questi sono studi di fase II o III (18) altri sono studi caso-controllo. I dati, comunque ancora preliminari, sembrano confermare che bevacizumab non aumenta la percentuale di complicanze postoperatorie se si fa trascorrere il tempo adeguato tra l'ultima somministrazione di bevacizumab e la chirurgia (34-110 giorni). Esiste il limite della selezione delle pazienti che potrebbe determinare bias negli studi.

I dati sull'efficacia sono ancora troppo immaturi e i dati sulla sicurezza sono preliminari per poter associare sistematicamente bevacizumab alla chemioterapia nelle pazienti suscettibili di chemioterapia neoadiuvante.

Referenze

1. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
2. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 249-257.
3. Seward SM and Winer I. Primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34: 5-10.
4. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496.
5. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
6. Petrillo M, Paris I, Vizzielli G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Maintenance Therapy With or Without Bevacizumab in Unresectable High-Grade Serous Ovarian Cancer: A Case-Control Study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S952-s958.
7. Shord SS, Bressler LR, Tierney LA, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 999-1013.
8. Richardson DL, Backes FJ, Hurt JD, et al. Which factors predict bowel complications in patients with recurrent epithelial ovarian cancer being treated with bevacizumab? *Gynecol Oncol* 2010; 118: 47-51.
9. Chéreau E, Lambaudie E, Houvenaeghel G. Morbidity of surgery after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1326-1330.
10. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): Results from a subgroup of patient from the MITO-16A-MANGO OV2A phase 4 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(S), 2015 ASCO Annual meeting, abstr. 5569.
11. Neoadjuvant Therapy in Advanced Ovarian Cancer With Avastin (NOVA) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847677?term=NCT01847677&rank=1>
12. Neoadjuvant Therapy for Ovarian Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01146795?term=NCT01146795&rank=1>
13. Hurwitz H and Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: Safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2006; 33: S26-34.
14. Sehouli J, Papanikolaou G, Braicu EI, et al. Feasibility of surgery after systemic treatment with the humanized recombinant antibody bevacizumab in heavily pretreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1326-1333.
15. Hompes D and Ruers T. Review: Incidence and clinical significance of bevacizumab-related non-surgical and surgical serious adverse events in metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37: 737-746.
16. Eveno C, Passot G, Goéré D, et al. Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol*, 2014; 21: 1792-1800.
17. Petrillo M, Paris I, Vizzielli G, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by maintenance therapy with or without bevacizumab in unresectable high-grade serous ovarian cancer: A case control study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): S952-958.
18. S. Gouy, F. Selle, E. Lanbaudie, et al. Safety of bevacizumab containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: data from the anthalya trial. Poster ESGO 2015.

volumeuno

Collana:
Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Pubblicati:
1. La terapia di prima linea

In preparazione:
2. Sicurezza e tollerabilità
3. L'algoritmo di trattamento

forum  service editore

