

volumetre

# Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Coordinatori scientifici

Paolo Bruzzi, Nicoletta Colombo, Domenica Lorusso

## L'algoritmo di trattamento

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





volumetre

# Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

Coordinatori scientifici

Paolo Bruzzi, Nicoletta Colombo, Domenica Lorusso

## L'algoritmo di trattamento

Autori

Claudia Andretta

Alessandra Bologna

Federico Giorgio Ferrari

Maria Elisabetta Filieri

Francesca Pella

Matilde Pensabene

Giuseppa Scandurra

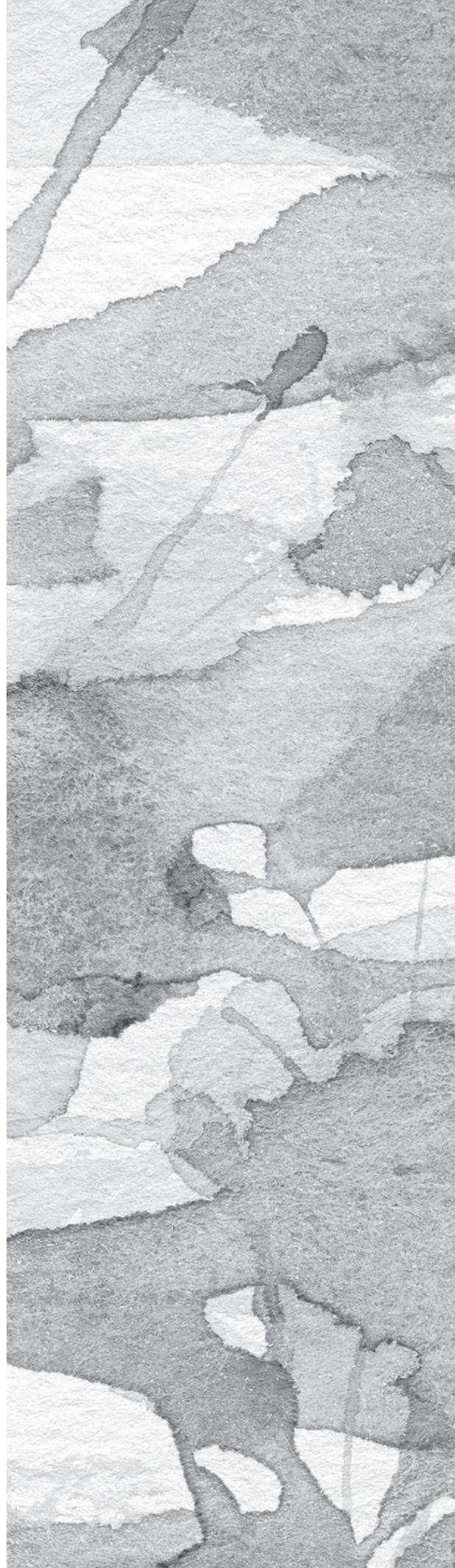
Giorgio Valabrega

Antonella Viterbo

Marinella Zilli

ACC  MED

ACCADEMIA NAZIONALE DI MEDICINA



Collana

**Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab**

Supplemento n. 1 a "Impact Factor News" n. 3, anno 2017

Coordinamento scientifico

**Paolo Bruzzi** - S.C. Epidemiologia Clinica, IRCCS AOU 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 3

**L'algoritmo di trattamento**

Autori

**Claudia Andreetta** - 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, Torino

**Antonella Viterbo** - U.O.C. Oncologia Medica, Ospedale Misericordia, Azienda USL TOSCANA SUD EST, Grosseto

**Marinella Zilli** - U.O.C. 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 9788889620878

© 2017 Forum Service Editore s.r.l.

Via M. Piaggio, 17/6 - 16122 Genova

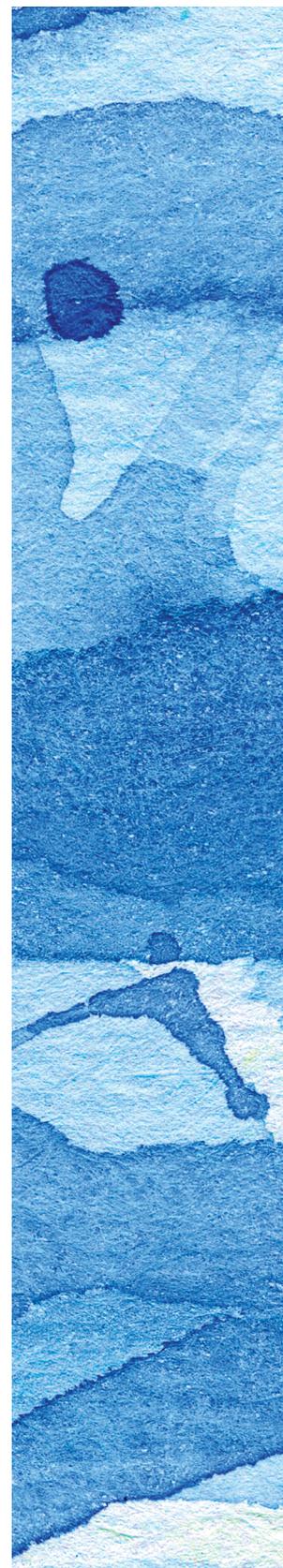
Stampa: Arti Grafiche Giuseppe Lang, Genova

Tutti i diritti sono riservati.

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

## L'algoritmo di trattamento

Introduzione .....	7
P. Bruzzi, N. Colombo, D. Lorusso	
<b>Scenario clinico 1   Paziente mutata non trattata con bevacizumab in prima linea .....</b>	<b>9</b>
1.1 Il caso .....	11
a cura di F. Pella	
1.2 Le evidenze scientifiche .....	15
a cura di A. Bologna e M. Zilli	
1.3 Critica metodologica .....	23
a cura di G. Valabrega	
<b>Scenario clinico 2   Paziente parzialmente sensibile .....</b>	<b>27</b>
2.1 Il caso .....	29
a cura di A. Viterbo	
2.2 Le evidenze scientifiche .....	33
a cura di M. Pensabene	
2.3 Critica metodologica .....	39
a cura di F. Ferrari	
<b>Scenario clinico 3   Paziente con grosso carico di malattia .....</b>	<b>45</b>
3.1 Il caso .....	47
a cura di G. Scandurra	
3.2 Le evidenze scientifiche .....	51
a cura di M.E. Filieri	
3.3 Critica metodologica .....	56
a cura di C. Andretta	





# Introduzione

*Il carcinoma dell'ovaio è il settimo tumore più comune nelle donne nei paesi industrializzati e la probabilità che tale patologia si manifesti 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 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 Progression Free Survival, con un ottimo profilo di tollerabilità.*

*Il 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 dalla 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 terzo e ultimo volume, vede impegnato 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



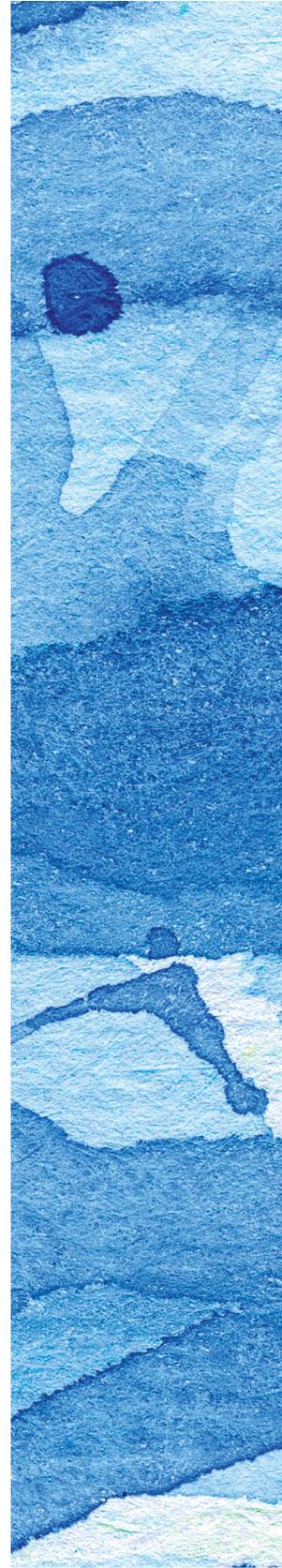
Scenario clinico 1

# Paziente mutata non trattata con bevacizumab in prima linea

1.1 Il caso | a cura di Francesca Pella

1.2 Le evidenze scientifiche | a cura di Alessandra Bologna e Marinella Zilli

1.3 Critica metodologica | a cura di Giorgio Valabrega





## 1.1 Il caso

Paziente di 45 anni, di razza caucasica, in buone condizioni generali. *Performance status* secondo ECOG=0. **Allergie:** nega. **Anamnesi fisiologica:** menarca a 11 anni, cicli mestruali regolari (28-30 giorni). Menopausa iatrogena chirurgica (2012). Tre gravidanze 2 parti: un aborto spontaneo nel 1° trimestre con revisione della cavità uterina (1998), 2 parti eutocici a termine (2002 maschio 3200 g e 2005 maschio 3000 g). Ultimo Pap test 2012: negativo. Ultima mammografia bilaterale 2016: negativa (esegue controlli ecografici e mammografici alternati ogni 6 mesi per familiarità). Nega fumo. Alcol: saltuariamente un bicchiere di vino a cena. Alvo e diuresi regolari. **Anamnesi oncologica familiare:** familiarità positiva per neoplasia mammaria (sorella: diagnosi a 42 anni; zia materna: diagnosi a 48 anni) e per neoplasia ovarica (madre: diagnosi a 47 anni). **Anamnesi patologica remota:** comuni esantemi infantili (CEI). Interventi chirurgici: nel 1976 tonsillectomia e adenoidectomia, nel 1998 revisione della cavità uterina dopo aborto spontaneo, nel 2001 artroscopia ginocchio destro.

### 1.1.1 Lo scenario clinico

Durante visita ginecologica di routine, a giugno 2012 riscontro occasionale di massa ovarica sinistra, per cui la paziente è sottoposta a ecografia transvaginale con evidenza di neoformazione ovarica sinistra multiloculata solida di diametro 109 x 49 mm, *color score* IOTA 3, mobile rispetto ai piani circostanti. Annesso destro apparentemente regolare. Utero regolare con aspetto disomogeneo per fibromatosi. Presenza di minima falda di liquido ascitico.

Paziente asintomatica, alvo e diuresi regolari. La paziente esegue prelievi ematici per marcatori, che risultavano positivi per CA-125 (3118 [*range* normalità 1-35 U/mL]) e CA19.9 (62 [*range* normalità 1-37 U/mL]) e negativi per CEA (1,6 [*range* normalità 0,0-5,0 mg/mL]).

Nel sospetto clinico di neoplasia a origine ovarica, la paziente è sottoposta a TAC addome completo e torace con mezzo di contrasto (mdc) che evidenzia: alcuni millimetrici linfonodi nel tessuto adiposo cardiofrenico anteriore; millimetrica falda di versamento pericardico; fegato e milza di volume nei limiti, a densità omogenea; modesta falda liquida periepatica e perisplenica, con minime irregolarità della glissoniana e dei profili splenici (sospette per probabili localizzazioni di malattia). Scavo pelvico occupato da voluminosa massa polilobata, con componenti liquide e grossolane componenti solide, dei diametri di circa 110 x 70 x 50 mm, di verosimile pertinenza annessiale sinistra; utero fibromatoso regolare, ispessite le limitanti peritoneali in scavo pelvico, come da modesto liquido libero. Non evidenti linfoadenopatie lomboaortiche né iliache.

### **Approccio terapeutico iniziale**

Le condizioni cliniche della paziente, la storia clinica e l'anamnesi non pongono controindicazioni a anestesia generale (ASA1). Alla luce del quadro clinico la paziente è giudicata ottimamente citoreducibile in prima istanza, pertanto si decide per intervento di *debulking*. A luglio 2012 la paziente è sottoposta a intervento di laparotomia esplorativa: *washing*, isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica e linfadenectomia pelvica e lomboaortica.

Durante l'intervento è eseguita un'incisione laparotomica longitudinale xifo-ombelicopubica. All'apertura della cavità peritoneale si reperita: minima quantità di liquido ascitico che si aspira e si invia per esame citologico definitivo; neoformazione solida di circa 12 cm a superficie irregolare, di probabile pertinenza ovarica sinistra; annesso di destra apparentemente regolare per morfologia e dimensioni; utero regolare, di aspetto fibromatoso; il peritoneo addomino-pelvico, i mesi del piccolo e grande intestino, l'omento, la glissoniana epatica e la cupola diaframmatica appaiono indenni da sospette localizzazioni neoplastiche. Si procede ad annessiectomia sinistra, previa identificazione del decorso ureterale di sinistra con invio del pezzo operatorio per esame istologico estemporaneo, con diagnosi di adenocarcinoma sieroso compatibile con primitività ovarica. Si procede quindi a isterectomia totale e annessiectomia destra con asportazione del pezzo operatorio e invio per esame istologico definitivo.

Si eseguono biopsie peritoneali multiple e omentectomia infracolica con invio per esame istologico definitivo. Si procede quindi a linfadenectomia pelvica sistematica e a *sampling* linfonodale lomboaortico. Non è eseguita asportazione dei linfonodi nel tessuto adiposo cardiofrenico anteriore, in quanto non segnalati come patologici all'*imaging*. Decorso post-operatorio regolare.

### **Diagnosi finale e stadio**

L'esame definitivo documenta quanto segue: esame citologico del liquido ascitico positivo

per cellule tumorali maligne (CTM), localizzazione di adenocarcinoma. Esame istologico definitivo: adenocarcinoma ovarico bilaterale di tipo sieroso in parte cistico, scarsamente differenziato e con componente indifferenziata a grandi cellule multinucleate (GIV su IV secondo WHO, G3 su 3 secondo FIGO), stadio I C secondo classificazione FIGO (2009).

### **Evoluzione clinica e risposta alla terapia**

Da agosto a novembre 2012 la paziente esegue 6 cicli di chemioterapia con paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> e carboplatino AUC 5. La paziente sviluppa i seguenti effetti collaterali: alopecia G2, neuropatia periferica G1, anemia G3 (Hb 7,5 g/dL) per cui esegue dopo 4° e 5° ciclo, trasfusione di 3 sacche di EC, neutropenia G4 dopo il 2° ciclo per cui esegue 3 fiale di G-CSF filgrastim x 3 giorni e poi dal ciclo successivo viene impostata terapia profilattica con pegfilgrastim fl sc.

Vista la diagnosi oncologica e vista la familiarità oncologica, s'indirizza la paziente a test genetico per la valutazione di eventuali mutazioni deleterie germinali nei geni BRCA1 e 2, previa consulenza genetica e psicologica. La paziente risulta positiva per una *deleterious mutation* del gene BRCA2 (6819 del TG BRCA2).

Da dicembre 2012 inizia *follow-up* ambulatoriale, che risulta negativo fino ad aprile 2014 con riscontro di marcatori in rialzo: 4/4/14: CA-125: 88,4; 24/4/14 CA-125: 100; 15/5/14 CA-125: 205 (*range* normalità 1-35 U/mL); CA 19.9 sempre negativo.

Esame obiettivo ginecologico: negativo.

È eseguita TAC *total body* con mdc che evidenzia in sede paraortica sinistra, caudalmente alla vena renale omolaterale, linfoadenopatia rotondeggiante di circa 12 mm.

La paziente è quindi sottoposta a PET *total body* con FDG per ottenere una migliore caratterizzazione del linfonodo paraortico sinistro. L'indagine PET documenta accumulo di tracciante, di pertinenza linfonodale, in sede paraortica sinistra, all'altezza di un piano passante per L3; si associa più modesta

fissazione in sede linfonodale alla finestra aorto-polmonare.

Ad aprile 2014 la paziente è sottoposta a laparoscopia con completamento della linfoadenectomia lomboaortica e asportazione del linfonodo patologico. L'esito istologico pone diagnosi di metastasi linfonodale massiva di adenocarcinoma di tipo ovarico sieroso.

Considerando il *platinum free interval* di 18 mesi, viene proposto alla paziente trattamento chemioterapico con carboplatino AUC 4, gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e bevacizumab 15 mg/m<sup>2</sup> per 6 cicli, seguito da cicli di consolidamento con bevacizumab ogni 21 giorni.

Il trattamento chemioterapico + bevacizumab è iniziato a maggio 2014 in modo tale che l'antiangiogenico sia iniziato a partire da almeno 28 giorni dopo la chirurgia, per evitare difetti nella cicatrizzazione o complicanze gastrointestinali.

Durante la somministrazione della chemioterapia la paziente sviluppa tossicità midollari, in particolare dopo il 1° ciclo insorge una neutropenia G3 persistente per 3 settimane, che determina una riduzione del dosaggio di gemcitabina dal 2° ciclo all'80% (800 mg/m<sup>2</sup>) e l'impostazione di terapia profilattica con pegfilgrastim fl s.c. almeno 48 ore dopo il ciclo con gemcitabina dal giorno 8. Dopo il 4° ciclo sviluppa piastrinopenia persistente grado 3 per 3 settimane, associata ad anemia grado 3, per cui imposta darbepoietina 1 fl 40000 UI sottocute. Si decide per ulteriore riduzione di gemcitabina al 60% (600 mg/m<sup>2</sup>) dal 5° ciclo, che procede senza tossicità aggiuntive fino a dicembre 2014.

La paziente prosegue con terapia di mantenimento con bevacizumab 15 mg/kg ogni 21 giorni con ottimo controllo pressorio, fino a novembre 2015, quando alla TAC torace e addome con mdc di controllo si riscontra modesto liquido libero in scavo pelvico con minima visibilità delle limitanti peritoneali. È suggerita una rivalutazione strumentale a breve distanza. CA-125 del 20/11/15: 100 (*range* normalità 1-35 U/mL).

Per ottenere una migliore caratterizzazione peritoneale, la paziente è quindi sottoposta a

PET *total body* con FDG a dicembre 2015, che documenta due focalità di accumulo, la prima in stretta adiacenza del passaggio colon trasverso/flessura splenica, in sede subdiaphragmatica, e la seconda in sede pararettale destra; altro accumulo di dubbia pertinenza anatomica (parete intestinale? altro?) si evidenzia in adiacenza della flessura epatica del colon. I reperti addominali descritti risultano sospetti per malattia peritoneale.

Alla visita ginecologica nel dicembre 2015 si apprezza tumefazione di circa 1 cm a livello della cupola vaginale di consistenza dura non sanguinante al tocco. È eseguito Pap test a livello della cupola vaginale, che risulta negativo. Contestualmente alla visita si esegue ecografia transvaginale che rileva area nodulare di 14x8 mm a livello della cupola vaginale, in corrispondenza dell'angolo destro, intensamente vascolarizzata, compatibile con ripresa di malattia e presenza di liquido libero pelvico (circa 80 mL). Si decide quindi di procedere a laparoscopia diagnostica, che evidenzia un quadro di carcinosi peritoneale. L'esame istologico definitivo conferma la presenza di metastasi di adenocarcinoma di tipo ovarico sieroso.

Trattandosi di recidiva platino-sensibile con *platinum free interval* di 12 mesi, alla paziente viene proposta chemioterapia con doxorubicina liposomiale 30 mg/m<sup>2</sup> + carboplatino AUC 5 ogni 28 giorni per 6 cicli e a seguire mantenimento con olaparib compresse 400 mg 2 volte al giorno per os.

La valutazione completa cardiologica risulta nella norma e la paziente inizia dunque il trattamento proposto da gennaio a luglio 2016, con negativizzazione del CA-125 dal 4° ciclo.

Gli effetti collaterali riportati durante la chemioterapia sono: nausea G2 e vomito G1, neutropenia G4 dopo il 3° ciclo per cui esegue 3 fiale sc di G-CSF filgrastim x 3 giorni e con rinvio della chemioterapia. Dal ciclo successivo viene impostata terapia profilattica con pegfilgrastim fl sc.

Da fine maggio inizia dunque terapia con olaparib 400 mg x os 2/die, riportando scar-

si effetti collaterali: nausea G1, astenia G2 e affaticamento G2 durante il primo mese di terapia, poi progressivamente scomparse. La paziente attualmente sta proseguendo la terapia di mantenimento, il CA-125 viene ripetuto ogni 3 mesi ed è negativo e non ci sono segni radiologici di ripresa di malattia.

### 1.1.2 Possibili alternative terapeutiche

Una possibile alternativa terapeutica sarebbe stata quella di eseguire trattamento di mantenimento con PARP-inibitore alla prima recidiva platino-sensibile, senza aspettare la seconda recidiva.

Tuttavia in questo modo la paziente non avrebbe potuto godere della chance terapeutica di eseguire la terapia antiangiogenica in II linea. Il fatto che la terapia con bevacizumab sia stata perfettamente tollerata, senza effetti collaterali medici importanti (per es. ipertensione arteriosa, emorragie) e sen-

za disagi psicologici né logistici (la paziente abita vicino all'Istituto e non ha avuto particolari problemi d'insofferenza o di organizzazione familiare), conferma la ragionevolezza della scelta compiuta.

### Commento

*In sintesi, lo scenario clinico presentato mostra una possibile flowchart terapeutica in pazienti che non hanno potuto eseguire terapia con bevacizumab in prima linea, come nel caso di questa paziente che presentava all'esordio uno stadio IC secondo classificazione FIGO. Bevacizumab infatti, rappresenta un'ottima chance terapeutica anche in II linea, alla prima recidiva platino-sensibile.*

*Il fatto che la paziente presentasse una mutazione germinale per il gene BRCA2, le ha consentito di usufruire anche dell'ulteriore chance di eseguire una target therapy con PARP-inibitori.*

## 1.2 Le evidenze scientifiche

Il tumore dell'ovaio rappresenta ancora oggi, tra le neoplasie ginecologiche, la prima causa di morte e la seconda in termini d'incidenza.

La prima linea di trattamento con la doppietta carboplatino e taxolo, somministrati ogni 3 settimane, ha rappresentato per più di 20 anni lo standard di terapia nelle pazienti in stadio II-III-IV, con un elevato tasso di recidiva (valori di *progression-free survival* (PFS), dopo la prima linea, di circa 16-23 mesi e di *overall survival* (OS) di 31-65 mesi).

L'aggiunta di bevacizumab in prima linea alla doppietta carboplatino + taxolo ogni 3 settimane per 6 cicli e a seguire bevacizumab di mantenimento per 16 cicli, nelle pazienti in stadio IIIB-IV, ha migliorato la PFS diventando il nuovo standard di trattamento in prima linea (1).

Nonostante questo il 65-70% delle pazienti in stadio III, sottoposte a un trattamento di prima linea con carboplatino + taxolo + bevacizumab, reciderà e richiederà una terapia di seconda linea.

Di fronte a una paziente in progressione dopo la prima linea, diversi sono i fattori che occorre considerare per decidere quale sia il miglior trattamento di seconda linea: l'intervallo di tempo intercorso tra il termine della terapia di prima linea e la recidiva (paziente platino-sensibile, parzialmente platino-sensibile o platino-resistente); se la paziente ha effettuato o meno in prima linea bevacizumab; lo stato mutazionale di BRCA; il *performance status*, l'età e le comorbidità; le tossicità residue dal pregresso trattamento (prevalentemente la neurotossicità); la volontà della paziente (per es. paziente che non vuole perdere i capelli).

### 1.2.1 Introduzione

Il caso descritto si riferisce a una paziente con recidiva platino-sensibile di carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio, BRCA mutato, non trattata in prima linea con bevacizumab. Il trattamento sistemico, nei casi di carcinoma ovarico recidivato per le pazienti con recidiva platino-sensibile, si basa sulla chemioterapia di combinazione a base di platino somministrata per sei cicli o con combinazioni non-platino (trabectedina/doxorubicina liposomiale peghilata). I regimi a base di platino raccomandati includono carboplatino/paclitaxel, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale (2-5). La scelta

tiene conto dei diversi profili di tollerabilità e dell'eventuale presenza di tossicità residue derivanti dal trattamento di prima linea.

Con l'obiettivo di consolidare la risposta ottenuta con la chemioterapia a base di platino e ritardare l'inizio di una successiva linea di chemioterapia, sono state sviluppate terapie di mantenimento con farmaci biologici, di cui due risultano ad oggi approvati dall'*European Medicines Agency* (EMA): l'olaparib e il bevacizumab. Un contributo significativo alla ottimizzazione del trattamento per pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico è dato da analisi genetiche volte a identificare l'eventuale presenza di mutazioni germinali o somatiche dei geni BRCA1/2.

## 1.2.2 Evidenze scientifiche riguardanti l'olaparib

**Lo Studio 19.** Lo studio registrativo che ha evidenziato il vantaggio di olaparib nella terapia di mantenimento delle pazienti BRCA mutate è lo Studio 19 di Ledermann et al. (6). È uno studio di fase II in cui 265 pazienti, con tumore dell'ovaio sieroso ad alto grado, BRCA 1/2 mutate e che avevano risposto a una precedente linea di chemioterapia a base di platino, erano randomizzate a effettuare olaparib alla dose di 400 mg per 2 volte al giorno o placebo come terapia di mantenimento. Lo studio ha dimostrato che il mantenimento con olaparib ha statisticamente aumentato la PFS (*endpoint* principale dello studio) di 3,6 mesi in confronto alle pazienti che hanno ricevuto placebo (*hazard ratio* (HR): 0,35;  $p < 0,001$ ). Inoltre in questo studio il vantaggio maggiore si è ottenuto nelle pazienti BRCA mutate nelle quali la PFS era 6,9 mesi (HR: 0,18;  $p < 0,0001$ ) anche se questo risultato non si traduceva in un miglioramento della OS.

I principali eventi avversi riportati, secondari all'utilizzo di olaparib, erano nausea (68%), *fatigue* (49%), vomito (32%) e anemia (17%), solitamente di entità da lieve a moderata (grado 1 o 2 CTCAE), che non hanno richiesto in genere alcuna interruzione del trattamento. Sulla base dei dati dello Studio 19 nel dicembre del 2014 l'FDA ha approvato l'utilizzo di olaparib a 400 mg x 2/die fino a progressione o a tossicità inaccettabile nelle pazienti BRCA mutate, platino-sensibili, che hanno ricevuto 3 o più linee di chemioterapia a base di platino.

In Europa, olaparib è approvato in monoterapia come terapia di mantenimento in pazienti con malattia platino-sensibile, con la mutazione di BRCA, che hanno ottenuto una risposta completa o parziale a una precedente terapia a base di platino.

In questo studio il 23% delle pazienti che avevano ricevuto placebo hanno fatto un *crossover* e hanno ricevuto olaparib al momento della progressione; questo fatto è stato interpretato come il possibile evento che ha determinato

l'impossibilità di evidenziare un vantaggio di OS.

Per meglio definire questo fenomeno, è stata condotta un'analisi esploratoria *post hoc* che ha escluso tutte le pazienti dai centri in cui uno o più pazienti trattate con placebo avevano ricevuto un trattamento con PARP inibitore dopo la progressione con placebo (7). La conclusione di quest'analisi è stata che, in effetti, il *crossover* a PARP inibitore dopo la progressione a placebo, ha avuto un effetto confondente sull'OS sebbene quest'analisi presenti i limiti di un piccolo campione e della mancanza di dati maturi.

**Lo Studio SOLO2.** Recentemente sono stati pubblicati i dati dello Studio SOLO2, che è il primo studio randomizzato di fase III che ha confrontato, come nello Studio 19, olaparib verso placebo nelle pazienti con recidiva platino-sensibile BRCA1/2 mutate confermando il vantaggio statisticamente significativo in PFS di olaparib rispetto a placebo (8).

L'*endpoint* primario dello studio era l'*investigator-assessed* PFS. *Endpoint* secondari erano il *time to first subsequent therapy or death* (TFST), il tempo alla seconda progressione, il *time to second subsequent therapy or death* (TSST), l'OS, *safety*, HRQoL.

I risultati dello studio sono riportati nelle **Figure 1 e 2**.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, il trattamento con olaparib si è dimostrato ben tollerato e gli eventi avversi maggiori sono stati, come nello studio registrativo, soprattutto di grado 1 e 2, sia di tipo ematologico (**Figura 3**): anemia (43,6%), neutropenia (19,5%) e piastrinopenia (8,2%) che di tipo non ematologico (**Figura 4**): nausea (75,9%), *fatigue* (65,6%), vomito (37,4%) e diarrea (32,8%). Gli eventi avversi di ogni grado sono occorsi in una percentuale  $\geq 20\%$  ma quelli di grado 3 o 4 solo nel 2,5% dei casi.

Questo studio ha dimostrato, oltre al vantaggio in PFS nelle pazienti mutate trattate con olaparib, che questo trattamento è tollerato molto bene e non determina a lungo termine un deterioramento nella qualità di vita.

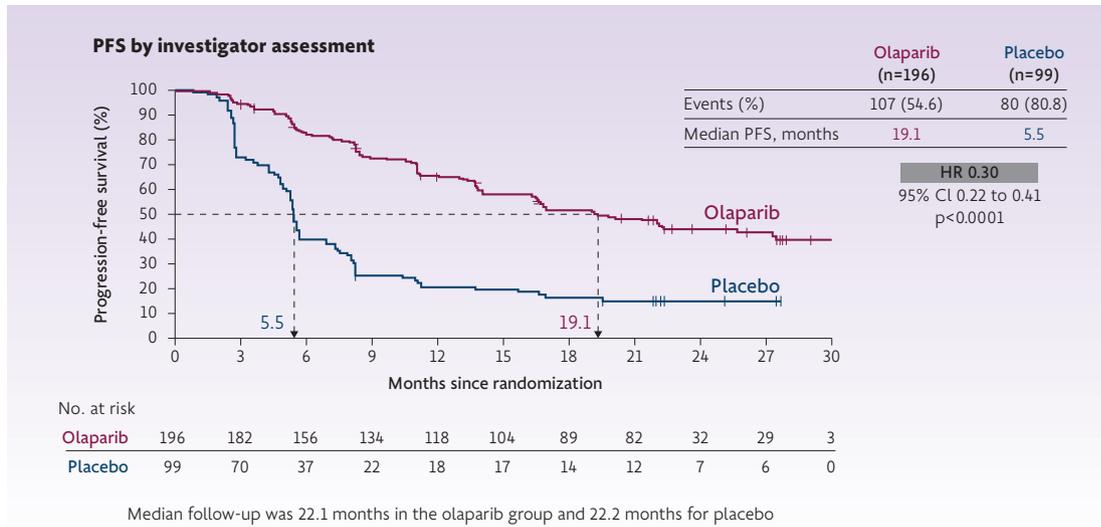


Figura 1 Risultati in termini di PFS dello Studio SOLO2  
Mod. da (8).

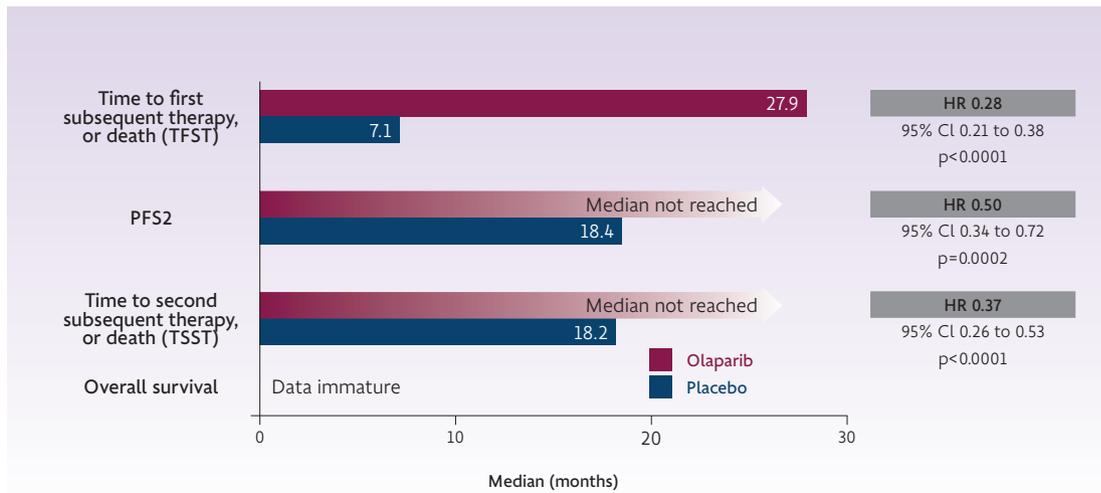


Figura 2 Risultati sugli endpoints secondari (TFST e TSST) dello Studio SOLO2  
Mod. da (8).

Event, n (%)	Olaparib (n=195)		Placebo (n=99)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Anemia	85 (43.6)	38 (19.5)	8 (8.1)	2 (2.0)
Neutropenia	38 (19.5)	10 (5.1)	6 (6.1)	4 (4.0)
Thrombocytopenia	16 (8.2)	0	3 (3.0)	1 (1.0)

MDS/AML: 4 cases in olaparib group (2.1%), including one case of CMML  
4 cases in placebo group (4.0%)

Figura 3 I più comuni eventi avversi ematologici dello Studio SOLO2  
Mod. da (8).

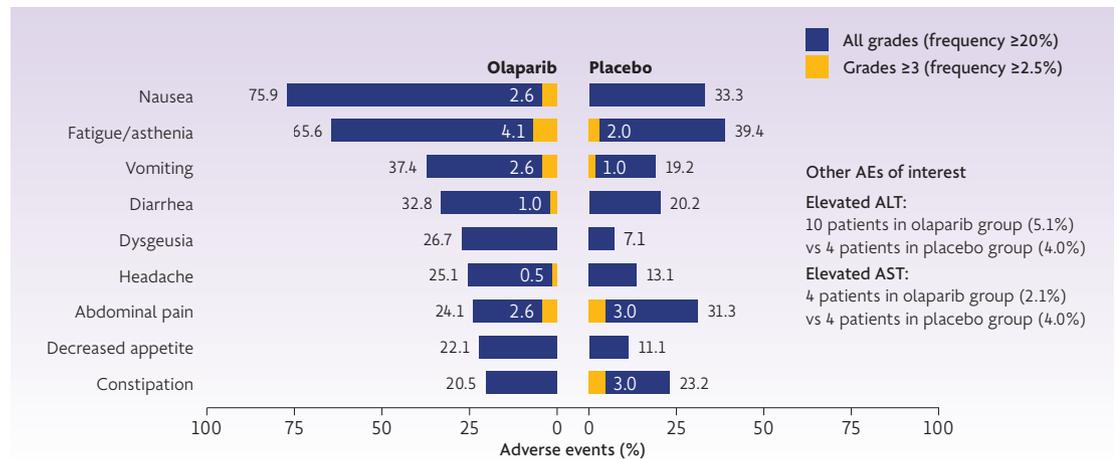


Figura 4 | I più comuni eventi avversi non ematologici dello Studio SOLO2 Mod. da (8).

Infatti, con la sola eccezione dell’anemia, che si è verificata in un’alta percentuale di pazienti e che nel 19,5% è stata di grado 3, la maggior parte degli altri eventi avversi erano soprattutto di basso grado e sono accorsi in una percentuale minore di pazienti.

### Perché trattare la paziente con olaparib.

La terapia con olaparib è importante perché è la prima terapia di mantenimento nel tumore dell’ovaio che ha dimostrato un notevole vantaggio in PFS (Figura 1) nel *subset* di pazienti BRCA mutate; *subset* che è sempre più in aumento perché le nuove linee guida indicano che lo stato mutazionale di BRCA va ricercato in tutte le pazienti affette da tumore sieroso o endometrioidale dell’ovaio di alto grado al momento della diagnosi, indipendentemente dall’età e dalla storia familiare (9).

Il tumore dell’ovaio è eterogeneo e pertanto non si deve considerare un’unica malattia: il 70% dei tumori dell’ovaio sono sierosi di alto grado, il 15% endometrioidi, il 5% sierosi di basso grado, il 5% a cellule chiare e il 2% sono mucinosi.

Questi sottogruppi esprimono biomarcatori diversi (KRAS nei sierosi a basso grado e nei mucinosi, PTEN negli endometrioidi a basso grado e in quelli a cellule chiare) ma solo il gene BRCA, espresso nei tumori sierosi e negli endometrioidi ad alto grado, rappresenta, al momento, il biomarcatore per eccellenza sia

dal punto di vista predittivo che prognostico. Considerando che nei tumori ovarici di alto grado è frequente anche il fenotipo BRCA-ness, un potenziale 50% dei tumori sierosi di alto grado può beneficiare di un farmaco inibitore di PARP.

S’intende una paziente BRCA-ness quella paziente che, pur non presentando una mutazione nei geni BRCA, presenta una mutazione in uno o più geni del *recombination repair (HRR) pathway*.

Pertanto olaparib, a differenza del bevacizumab che non ha un biomarcatore validato predittivo di risposta, ha un biomarcatore validato e le pazienti con la mutazione di BRCA 1/2 a tutt’oggi possono utilizzare una terapia target che, in quanto tale, è estremamente efficace. Inoltre, olaparib si può utilizzare anche in linee avanzate (due o più precedenti linee di chemioterapia a base di platino) purché la malattia rimanga platino-sensibile. Ricordiamo anche che il 7-10% delle pazienti con BRCA *germline* negativo hanno la mutazione somatica di BRCA e pertanto anche queste pazienti sono suscettibili di un trattamento con olaparib. Oltre a ciò, olaparib, come si evince dallo Studio 19 e soprattutto dai dati dello Studio SOLO2, è un farmaco ben tollerato in quanto i maggiori effetti collaterali sono anemia, *fatigue* e nausea di grado comunque 1 o 2 e il trattamento con olaparib non ha dimostrato, rispetto al placebo, di

peggiore la qualità di vita (**Figura 5**) (10). Per quanto riguarda la tossicità ematologica e il rischio di seconde neoplasie ematologiche associate a olaparib, nello Studio SOLO2 si sono verificati, su 196 pazienti trattate, solo 4 casi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (2,1%), includendo solo un caso di leucemia mielomonocitica cronica (CMML).

Nei casi di eventi avversi di grado 3, la riduzione del dosaggio permette di proseguire il trattamento con una buona *compliance* delle pazienti mantenendo comunque l'efficacia del farmaco. Questa buona tollerabilità permette pertanto di utilizzare questo farmaco in modo cronico per lungo tempo senza impattare negativamente sulla qualità di vita come dimostrato dallo Studio 19.

Riassumendo, si può ritenere che per una paziente BRCA mutata in recidiva platino-sensibile dopo una chemioterapia a base di platino, la seconda linea di trattamento debba essere a base di platino e a seguire olaparib di mantenimento perché si può sostenere che olaparib, per il suo meccanismo d'azione e per i dati di efficacia e di tollerabilità precedentemente descritti, sia più efficace, una volta ottenuta la risposta con la chemioterapia, nel controllo della malattia a lungo termine senza rischiare, se utilizzato alla prima recidiva platino-sensibile, di perdere una importante opportunità di cura per le pazienti qualora successivamente ricadessero come resistenti.

Il possibile algoritmo di trattamento (11) è riportato in **Figura 6**.

### 1.2.3 Bevacizumab nella recidiva platino-sensibile

L'angiogenesi gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi del tumore ovarico, promuovendo la crescita e la progressione tumorale. Il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e il *VEGF receptor* (VEGFR) sono espressi dalle cellule di carcinoma ovarico e l'aumentata espressione di VEGF è stata associata allo sviluppo di ascite e di progressione tumorale (12). Il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF, è l'agente antiangiogenetico più diffusamente studiato in ambito oncologico.

Il suo ruolo nel trattamento della recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico è stato indagato nello Studio OCEANS. Si tratta di uno studio randomizzato, di fase III, condotto in doppio cieco e controllato con placebo (13). Lo studio ha arruolato 484 pazienti con carcinoma ovarico recidivato dopo sei mesi o più dal completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino, non pretrattate con bevacizumab, e le ha randomizzate a ricevere gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> d 1, 8 + carboplatino AUC 4 d1 q21 con o senza bevacizumab 15 mg/kg d1 q21 (gemcitabina + carboplatino + bevacizumab vs gemcitabina + carboplatino + placebo). Dopo 6-10 cicli di tale trattamento le pazienti proseguivano con placebo o bevacizumab fino a progressione di malattia. L'*endpoint* primario dello studio era la PFS, mentre gli obiettivi secondari erano il tasso di risposta, l'OS e la durata della risposta. Il bevacizumab aggiunto al trattamento

FACT-O domain	Olaparib	Placebo
TOI improved, n (%)	16/64 (25.0)	10/53 (18.9)
	OR, 1.37 95% CI 0.56-3.46, p=0.49	

Odds ratio (OR) >1 favours olaparib

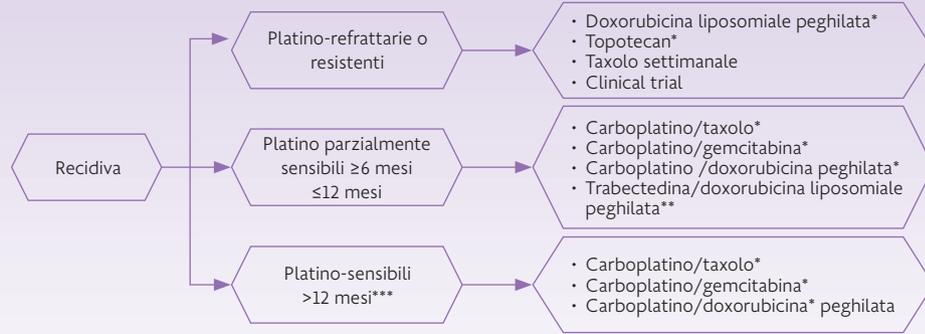
**In patients with BRCAm:**

- No statistically significant differences were observed in improvement rates or time to worsening of TOI, FOSI and Total FACT-O
- A numerically higher proportion of patients reported improvements in TOI, FOSI and Total FACT-O following treatment with olaparib vs placebo

TOI, Trial Outcome Index; FACT-O, functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer; FOSI, FACT-O Symptom Index

**Figura 5** Confronto delle qualità della vita tra pazienti trattate con olaparib o con placebo Mod. da (10).

### Tattamento Stadio III-IV



Nota: nelle pazienti "platino parzialmente sensibili" ed in quelle "platino-sensibili" BRCA 1/2 mutate, in risposta completa o parziale dopo chemioterapia a base di platino, terapia di mantenimento con olaparib

\*livello di evidenza 1++; forza raccomandazione A

\*\*livello di evidenza 1-; forza raccomandazione B

\*\*\*possibilità di chirurgia di salvataggio nei platino-sensibili con ripresa localizzata

Figura 6 Algoritmo di trattamento per pazienti BRCA mutate in stadio III-IV  
Mod. da (11).

standard con gemcitabina + carboplatino ha dimostrato di prolungare in maniera statisticamente significativa la PFS portandola da 8,4 a 12,4 mesi (HR: 0,484; 95% CI: 0,388-0,605;  $p < 0,0001$ ) (Figura 7) (13). Il braccio sperimentale ha, inoltre, ottenuto un significativo incremento del tasso di risposte oggettive (ORR) (78,5% vs 57,4%,  $p < 0,0001$ ) e della durata della risposta (10,4 vs 7,4 mesi, HR: 0,534). I dati di PFS e ORR sono stati confermati da un *independent review committee* che ha revisionato in maniera prospettica le immagini radiologiche e i dati clinici (14). La so-

pravvivenza globale, valutata dopo 353 eventi (72,9%), è invece risultata simile nei due gruppi di trattamento (gemcitabina + carboplatino + bevacizumab: 33,6 mesi; gemcitabina + carboplatino + placebo: 32,9 mesi;  $p = 0,65$ , HR: 0,95) (15). Lo studio non aveva, comunque, la potenza statistica per evidenziare differenze in OS, essendo stato disegnato per valutare la PFS come unico *endpoint* primario. I 33,6 mesi di sopravvivenza mediana del braccio sperimentale dello studio riflettono la tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza globale per le pazienti con carcinoma ovarico

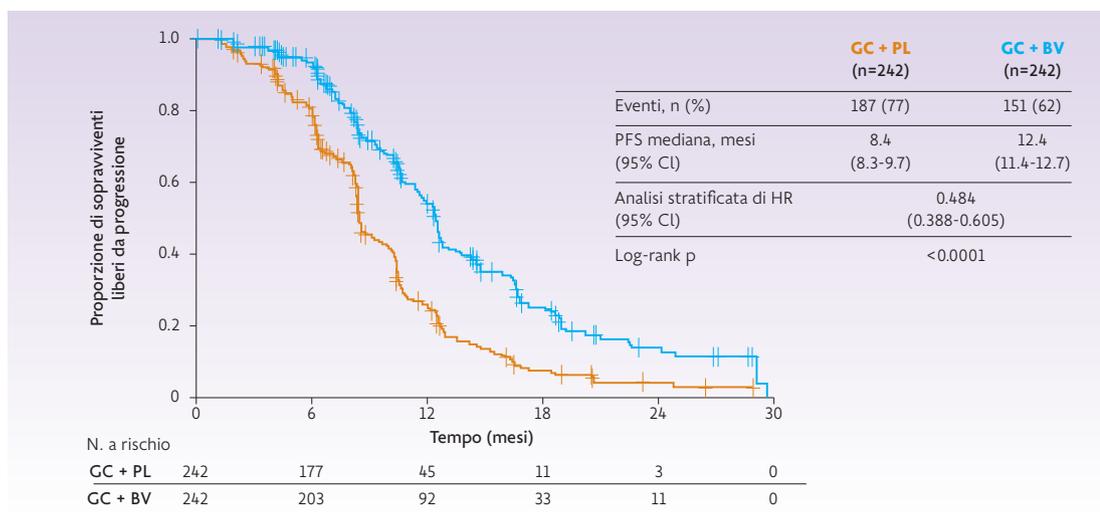


Figura 7 Bevacizumab nella recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. Risultati di PFS nello Studio OCEANS.  
Mod. da (13).

co, osservato parallelamente allo sviluppo di nuove combinazioni di farmaci. Nello Studio AGO-OVAR, pubblicato nel 2006, la mediana di OS era di 18 mesi per le pazienti che ricevevano carboplatino + gemcitabina verso 17,3 mesi per quelle che ricevevano carboplatino in monoterapia (3). Nello Studio CALYPSO, pubblicato invece nel 2012, la mediana di OS era di 33 mesi per le pazienti trattate con carboplatino + doxorubicina liposomiale peghilata e di 30,7 mesi per quelle che ricevevano carboplatino + paclitaxel (4). Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per donne con carcinoma ovarico è aumentato significativamente ( $p < 0,05$ ), passando dal 36% degli anni 1975-1997 al 38% del 1987-1989, fino al 45% tra il 2004 e il 2010 (16). I progressivi incrementi dei tassi di sopravvivenza sono verosimilmente riconducibili al beneficio cumulativo dei miglioramenti della PFS attraverso le diverse linee di trattamento, oltre che all'ottimizzazione delle tecniche chirurgiche e delle terapie di supporto. Nello Studio OCEANS la maggior parte della popolazione (89% nel braccio gemcitabina + carboplatino + bevacizumab; 90% nel braccio gemcitabina + carboplatino + placebo) veniva trattata con ulteriori terapie antitumorali e oltre la metà riceveva almeno 5 linee di terapia. L'utilizzo di multiple linee di trattamento con una lunga sopravvivenza post-progression e il *crossover* a bevacizumab in una fase successiva per una significativa percentuale (38%) di pazienti assegnate al braccio con placebo possono spiegare, almeno in parte, l'assenza di differenza statisticamente significativa in OS. Per una patologia cronica, quale il carcinoma ovarico recidivato, l'esistenza di trattamenti capaci di prolungare la PFS, e quindi l'intervallo di tempo senza chemioterapia, è clinicamente rilevante perché consente di ottenere un migliore controllo di malattia. Trattandosi, inoltre, di pazienti che spesso presentano un significativo carico di malattia (nello studio solo il 10% circa delle pazienti era stata sottoposta a chirurgia citoreducente per recidiva di malattia), particolarmente utile dal punto di vista clinico risulta essere il significativo incremento nel tasso di

risposte oggettive osservato con l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia a base di platino (78,5% vs. 57,4%;  $p < 0,0001$ ) (13).

Pazienti che ricevevano bevacizumab avevano una più alta incidenza di ipertensione (42,1% vs 8,6%), cefalea (48,6% vs 30%), proteinuria (19,8% vs 3,4%) e sanguinamenti (68% vs 32,6%), mentre nessun caso di perforazione gastrointestinale è stato registrato durante il trattamento (15).

#### **1.2.4 Storia naturale di malattia nel carcinoma ovarico BRCA-mutato**

Circa il 90% dei carcinomi ereditari dell'ovaio è riconducibile alla presenza di mutazioni dei geni BRCA1/2. Tali neoplasie presentano caratteristiche cliniche e patologiche distinte rispetto ai carcinomi sporadici dell'ovaio (17). I carcinomi ovarici BRCA-mutati presentano un decorso clinico più favorevole rispetto a quelli sporadici. In uno studio di Rubin et al., la sopravvivenza mediana per 43 pazienti con carcinoma ovarico avanzato BRCA1-mutato era di 77 mesi rispetto ai 29 mesi dei casi controllo (17). Tan et al. hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza simile in uno studio retrospettivo caso-controllo condotto su pazienti con carcinoma ovarico BRCA-mutato messe a confronto con pazienti affette da carcinoma non-ereditario dell'ovaio trattate al *Royal Marsden Hospital* di Londra. In questo caso la sopravvivenza mediana calcolata dal momento della prima recidiva era di 5 anni per le pazienti con carcinoma ovarico associato a mutazioni germinali dei geni BRCA1/2 rispetto a 1,6 anni per le pazienti con tumore sporadico (18). Rispetto ai controlli, le pazienti con carcinoma ovarico BRCA-mutato, oltre a presentare un più alto tasso di risposte oggettive alla prima linea di terapia a base di platino (95,5% vs 59,1%,  $p = 0,002$ ), conservavano una straordinaria sensibilità alla chemioterapia al momento della recidiva (18). Tale chemiosensibilità non era, tuttavia, generica ma correlata principalmente ai regimi a base di platino (ORR in seconda linea: 91,7% vs 40,9%,  $p = 0,004$ ; ORR in terza linea:

100% vs 14,3%,  $p=0,005$ ). Inoltre le pazienti con carcinoma ovarico BRCA-mutato presentavano un intervallo libero da trattamento (TFI) dopo la seconda linea di chemioterapia a base di platino del tutto identico a quello ottenuto dopo la prima linea (15 mesi), mentre l'accorciamento del TFI, osservato dopo la terza linea a base di platino, era comunque meno marcato rispetto a quello osservato per le pazienti con tumore non ereditario (7,4 mesi vs 1 mese) (18). Questa aumentata chemiosensibilità dei carcinomi ovarici BRCA-mutati può essere in parte ricondotta alla incapacità della cellula tumorale a riparare il danno al DNA indotto dal platino in un contesto di mutazione dei geni BRCA1/2 con conseguente deficit del meccanismo di ricombinazione omologa (19). Il migliore decorso clinico delle pazienti con mutazione germinale dei geni BRCA1/2, rispetto alla loro controparte sporadica non è necessariamente correlata a un più alto tasso di guarigione, ma potrebbe essere riconducibile a una più lunga durata della risposta ai farmaci utilizzati nel *setting* della malattia recidivata.

## Conclusioni

*Il caso presentato è quello di una paziente con prima recidiva platino-sensibile di carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio BRCA mutato, non trattata con bevacizumab né con altri agenti anti-*

*VEGF o VEGFR. La finalità del trattamento sistematico al momento della recidiva è di tipo palliativo e, nel caso di malattia platino-sensibile, si fonda sul riutilizzo di una chemioterapia di combinazione a base di platino (4), con la possibilità di aggiungere una terapia di mantenimento con bevacizumab o olaparib. Queste sono entrambe valide opzioni. Al momento, non esistono dati di confronto diretto tra le due diverse strategie. Nel caso si optasse per l'utilizzo immediato di olaparib, si perderebbe l'opzione terapeutica del bevacizumab, che risulta approvato solo per la prima recidiva platino-sensibile. Nel caso, invece, in cui fosse utilizzato in prima istanza il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia e proseguito come mantenimento in monoterapia fino a progressione, non solo vi sarebbe il vantaggio di un migliore controllo di malattia attraverso l'incremento del tasso di risposte oggettive rispetto alla sola chemioterapia, ma vi sarebbe comunque la possibilità di impiegare l'olaparib alla successiva recidiva platino-sensibile. D'altra parte, i carcinomi ovarici associati a mutazione di BRCA1/2 rimangono spesso sensibili al platino nel corso di diverse recidive di malattia. Il prolungamento della sopravvivenza osservato nelle ultime due decadi per il carcinoma ovarico è legato essenzialmente a un aumento della percentuale di sopravvivenza a 5 anni conseguente all'utilizzo sequenziale di farmaci attivi. È, pertanto, essenziale consentire alle pazienti di ricevere tutte le opzioni terapeutiche disponibili dimostratesi efficaci (Figura 8).*

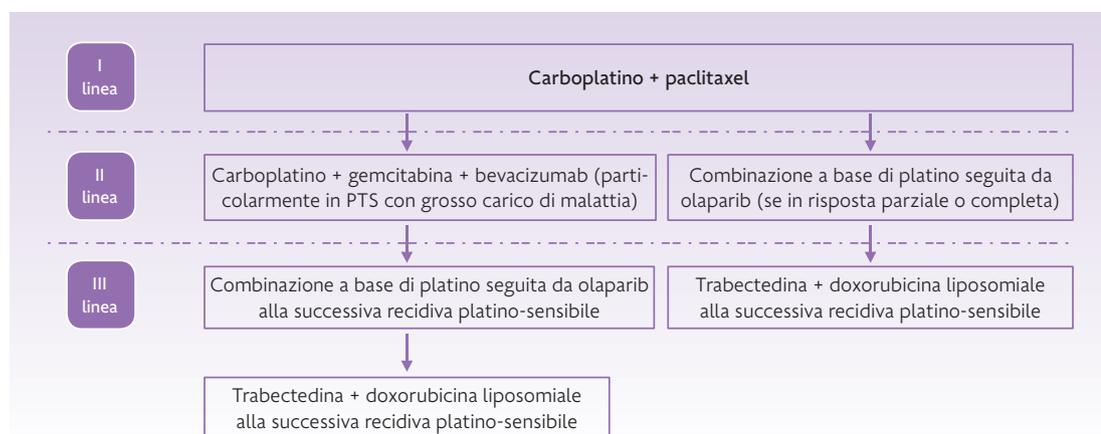


Figura 8 Algoritmo terapeutico nei carcinomi ovarici BRCA-mutati non trattati in prima linea con bevacizumab.

## 1.3 Critica metodologica

La decisione su quale sia il trattamento ottimale della recidiva platino-sensibile in una paziente BRCA mutata è estremamente complessa perché richiede di considerare una serie di parametri clinici come la durata dell'ultimo intervallo libero da platino, il carico tumorale e i sintomi ad esso correlati, il *performance status* e le comorbidità della paziente e, non da ultimo, la volontà della paziente. È evidente pertanto l'importanza di poter utilizzare dati provenienti da studi clinici rilevanti nelle decisioni terapeutiche. Nell'ambito delle evidenze attualmente disponibili due studi hanno dimostrato la superiorità dell'aggiunta di un agente biologico alla combinazione a base di platino: lo Studio OCEANS, che ha valutato l'aggiunta di bevacizumab a carboplatino e gemcitabina (13); lo Studio 19 che ha valutato l'aggiunta di olaparib come mantenimento dopo risposta parziale o completa a regime contenente derivati del platino (6). Questi studi hanno condotto alla registrazione da parte di EMA e AIFA di bevacizumab e olaparib nella recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. Obiettivo di questa trattazione è discutere criticamente questi due lavori al fine di evidenziarne i punti di forza e di debolezza.

### 1.3.1 Lo Studio OCEANS

Lo Studio OCEANS era uno studio internazionale multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha arruolato 484 pazienti con carcinomi ovarici, primitivi peritoneali o delle tube di falloppio alla prima recidiva platino-sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) a ricevere una chemioterapia con carboplatino e gemcitabina oppure la stessa combinazione + bevacizumab concomitante e successivamente come mantenimento fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. A un *follow-up* mediano di 24 mesi (338 eventi) lo studio ha evidenziato un beneficio in termini di intervallo libero da progressione di 4 mesi circa per il gruppo di pazienti trattati con bevacizumab rispetto al gruppo trattato con placebo (12,4 mesi vs 8,4 mesi,  $p < 0,0001$ , con una riduzione del rischio di progressione del 52% (HR: 0,48). Non sono invece state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza globale.

Nel complesso lo Studio OCEANS presenta le caratteristiche di un buono studio clinico di fase III (validità interna, rilevanza clinica, validità esterna e consistenza).

**Validità interna.** Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo. Inoltre è importante segnalare che i gruppi di trattamento erano omogenei per età, etnia, istotipi rappresentati, percentuale di pazienti che hanno effettuato un intervento di citoreduzione secondaria (circa il 10% in ciascun gruppo), indicatore indiretto ma affidabile della elevata quantità di malattia (*tumor burden*) presente nella maggior parte delle pazienti.

Era stata inoltre pre-pianificata una stratificazione per PFS dopo terapia di prima linea (PFS compreso tra 6 e 12 mesi e > 12 mesi), giustificata dalla prognosi sostanzialmente diversa che hanno queste due tipologie di pazienti. Da quest'analisi pre-pianificata è emerso che le pazienti con lunghi PFS dopo terapie di prima linea (> 24 mesi) sono quelle

che traggono meno beneficio dall'aggiunta di bevacizumab, in quanto già estremamente chemiosensibili.

#### **Rilevanza clinica dell'endpoint primario.**

La *Consensus Conference* di Tokyo del 2016 pone l'accento sul fatto che pur essendo la sopravvivenza l'obiettivo ideale negli studi oncologici, essa è significativamente influenzata dai trattamenti successivi alla progressione oltre che da fattori quali comorbidità e volontà delle pazienti. Inoltre, soprattutto in presenza di piccoli benefici attesi, richiede grandi numeri di pazienti e lunghi *follow-up* che rendono potenzialmente già superati studi non ancora conclusi. Il PFS al contrario, pur non essendo un indicatore affidabile di *outcome* clinico a lungo termine, non è influenzato dai trattamenti post progressione. Se consideriamo l'elevata percentuale di pazienti che ha ricevuto multiple linee di trattamento successive a quella in studio (tra cui il 38% delle pazienti ha ricevuto il bevacizumab dopo *crossover*), la scelta del PFS come *endpoint* primario dello studio appare pertanto ragionevole e coerente con la visione degli esperti internazionali nel campo del carcinoma ovarico. Infine è utile segnalare che la progressione è stata stabilita utilizzando parametri radiologici bene definiti (Criteri RECIST) o di progressione clinica. Non è stato considerato come criterio di uscita dallo studio il solo incremento del CA-125, attualmente ritenuto parametro poco affidabile di progressione di malattia.

**Validità esterna.** Lo studio dimostra, infatti, una superiorità clinicamente rilevante dell'aggiunta di bevacizumab rispetto alla sola combinazione di carboplatino e gemcitabina con tossicità per lo più di entità modesta e facilmente gestibili. Si tratta pertanto di dati facilmente generalizzabili a un contesto clinico ben definito che è quello della prima recidiva platino-sensibile non pretrattata con bevacizumab.

**Consistenza.** È importante segnalare che recentemente è stato pubblicato lo Studio GOG-213, molto simile allo Studio OCEANS per tipologia di pazienti ed *endpoints* che ha sostanzialmente confermato i benefici in termini di PFS (circa 3,5 mesi) osservati dall'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia (in questo studio carboplatino taxolo) nella recidiva platino-sensibile da carcinoma ovarico non pretrattato in prima linea con bevacizumab (20).

Nel contesto della presente discussione, è infine importante rilevare l'assenza del dato riguardante la presenza di mutazioni germinali o somatiche nelle pazienti arruolate nello studio. Tale dato non è stato ovviamente considerato ai tempi del disegno dello studio ma, poiché si tratta di popolazione platino-sensibile, è presumibile che il numero di pazienti con mutazioni di BRCA1 o 2 o con deficit della ricombinazione omologa sia consistente.

#### **1.3.2 Lo Studio 19**

Lo Studio 19 era uno studio internazionale multicentrico di fase II, randomizzato e controllato con placebo che ha arruolato 265 pazienti con carcinomi ovarici, primitivi peritoneali o delle tube di Falloppio recidivati con intervallo libero da platino > 6 mesi e pretrattati con almeno 2 linee di trattamento precedente a base di platino. Lo studio prevedeva di assegnare le pazienti dopo risposta parziale o completa a ricevere una terapia di mantenimento con olaparib oppure placebo fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. Lo studio ha evidenziato un beneficio in termini d'intervallo libero da progressione di circa 4 mesi per il gruppo di pazienti trattati con olaparib rispetto al gruppo trattato con placebo (8,4 mesi vs 4,8 mesi,  $p=0,0001$ , con una riduzione del rischio di progressione del 65% (HR: 0,35). Da una successiva analisi pre-pianificata nel sottogruppo di pazienti con mutazioni germinali o somatiche di BRCA1 o 2 (136 pazienti), è

emerso che l'entità del beneficio in termini di PFS a vantaggio di olaparib era molto maggiore (PFS del braccio contenente olaparib 11,2 mesi vs 4,3 mesi del braccio placebo,  $p=0,000001$ , con una riduzione del rischio di progressione dell'82% (HR: 0,18). Non sono invece state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza globale né nella popolazione globale né in quella con mutazione di BRCA. La tossicità, prevalentemente ematologica, si è dimostrata generalmente di grado lieve e ben gestibile da un punto di vista clinico.

Pur trattandosi solo di uno studio di fase II, gli HR sono risultati talmente significativi nelle pazienti con mutazioni di BRCA1 e 2 che olaparib è stato approvato da EMA e AIFA, seppur in maniera condizionale ai risultati dello Studio SOLO2, nelle pazienti con recidiva platino-sensibile, in presenza di mutazioni germinali o somatiche di BRCA1 o 2 come mantenimento dopo remissione parziale o remissione completa dopo chemioterapia contenente derivati del platino. Lo Studio SOLO2, recentemente presentato al Congresso SGO 2016, ha confermato il beneficio di olaparib nelle pazienti con mutazioni di BRCA1 o 2 e carcinomi ovarici sierosi di alto grado platino-sensibili.

In questo studio meritano di essere segnalati alcuni elementi essenziali:

1. Lo Studio 19 ha raggiunto brillantemente l'obiettivo primario di un miglioramento del PFS, in accordo con la forte plausibilità biologica dell'effetto clinico. Era, infatti, altamente probabile che carcinomi ovarici selezionati sulla base della platino sensibilità avessero mutazioni di BRCA o comunque mutazioni in geni coinvolti nella ricombinazione omologa e quindi fossero particolarmente sensibili ad un inibitore di PARP.
2. L'assenza di un beneficio significativo in termini di sopravvivenza sia nella popolazione BRCA mutata che in quella generale può essere legato a diversi elementi: a) lo studio era probabilmente sottodimensio-

nato; b) molte pazienti hanno effettuato olaparib in linee successive; c) quasi tutte le pazienti hanno effettuato numerose linee di trattamento successive.

3. Lo Studio 19 ha dimostrato consistenza in quanto l'attività di olaparib in pazienti con recidive platino-sensibili, in particolare BRCA mutate, è stata confermata da numerosi altri studi (SOLO2, Studio 41). Inoltre recenti studi con altri farmaci della stessa classe in contesti clinici simili (recidiva platino-sensibile, per es. niraparib (21) e rucaparib (22)) hanno ottenuto risultati analoghi.
4. Lo studio, soprattutto alla luce delle conferme derivate dallo studio di fase III SOLO2 ha dimostrato una validità esterna e quindi applicabilità a una ampia popolazione di pazienti. Olaparib risulta essere infatti un farmaco estremamente maneggevole e particolarmente attivo nel ben definito gruppo di pazienti con recidive di carcinomi ovarici platino-sensibili BRCA1 o 2 mutati.

## Conclusioni

*Alla luce degli studi clinici discussi risulta difficile definire con chiarezza quale debba essere il trattamento della prima recidiva platino-sensibile BRCA mutata non sottoposta a terapia di prima linea con bevacizumab. Infatti, variabili come tumor burden, comorbidità, compliance, concorrono alla decisione terapeutica in maniera rilevante. Pur trattandosi di studi molto diversi per tipologia, gli studi OCEANS e 19 dimostrano infatti l'efficacia di bevacizumab e di olaparib in tipologie di pazienti parzialmente sovrapponibili. Considerando una visione strategica e non tattica della malattia, vista la prescrivibilità di bevacizumab solo in seconda linea, al contrario di olaparib che può essere prescritto in qualsiasi linea di trattamento, appare ragionevole, in assenza di controindicazioni cliniche, dare precedenza a un trattamento contenente bevacizumab.*

## Referenze

1. 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.
2. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-2106.
3. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-4707.
4. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012; 107: 588-591.
5. Raja FA, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013; 24: 3028-3034.
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392.
7. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer* 2016; 122: 1844-1852.
8. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the Phase III SOLO2 study. *Society of Gynecology Oncology (SGO), 2017 Annual Meeting on Women's Cancer*
9. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico. AIOM, SIGU, SIBIOC, SAPEC-IAP; Luglio 2015.
10. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). 2013 ASCO Annual Meeting (abstract 5505).
11. AIOM. Linee guida tumori dell'ovaio, 2015
12. 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.
13. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-2045.
14. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Independent radiologic review: bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133: 105-110.
15. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10-16.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
17. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335: 1413-1416.
18. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5530-5536.
19. Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 196-206.
20. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; Apr 21. pii: S1470-2045(17)30279-6. [Epub ahead of print].
21. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.
22. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 75-87.

Scenario clinico 2

# Paziente parzialmente sensibile

2.1 Il caso | a cura di Antonella Viterbo

2.2 Le evidenze scientifiche | a cura di Matilde Pensabene

2.3 Critica metodologica | a cura di Federico Giorgio Ferrari





## 2.1 Il caso

Donna di 46 anni in buone condizioni generali (*Performance status* secondo ECOG=0), razza caucasica. **Anamnesi fisiologica:** normopeso; ex fumatrice di 10-15 sigarette/die dall'età di 20 anni per 19 anni; menarca a 11 anni, una gravidanza a termine a 25 anni; nessun aborto o terapia ormonale sostitutiva; menopausa iatrogena a 40 anni dopo chemioterapia per carcinoma mammella. **Anamnesi familiare:** padre, una sorella e un fratello in apparente buona salute; mamma con TBC polmonare all'età di 14 anni, deceduta per neoplasia cerebrale a 50 anni. **Anamnesi patologica remota:** appendicectomia; intervento a 39 anni di mastectomia destra con linfadenectomia ascellare omolaterale per neoplasia mammaria localmente avanzata, *triple negative*, trattata con chemioterapia a base d'antracicline e taxani; sindrome ansioso-depressiva per la quale non assume nessun farmaco.

### 2.1.1 Lo scenario clinico

La storia oncologica della paziente inizia a 39 anni quando le è diagnosticato un tumore alla mammella destra per il quale si ricorre a intervento chirurgico di mastectomia e linfadenectomia ascellare omolaterale. L'esame istologico conferma un carcinoma duttale infiltrante, G3, *triple negative*, MIB1: 25%, pT2pN1 (1/43). Segue trattamento chemioterapico adiuvante a base di antracicline e taxani.

Per problemi familiari la paziente non effettua con regolarità i controlli di *follow-up* richiesti. Durante un esame ginecologico con ecografia pelvica transvaginale è rilevata la presenza di massa pelvica a carico dell'ovaio di destra di diametro massimo di circa 4,5 cm pluriconcamerata a contenuto fluido. Emocromo, funzionalità epatica e renale risultano nella norma compresi CA-125, CA 19.9,

CEA e CA 15.3.

La paziente rifiuta di effettuare RMN addome. Una TC addome completo con mezzo di contrasto (mdc) conferma la presenza di una lesione espansiva del diametro trasverso massimo di 5 cm in fossa ovarica destra che presenta pareti e setti all'interno con *enhancement* positivo dopo somministrazione di mezzo di contrasto con componenti centrali pluriconcamerate a contenuto fluido corpuscolato. Assenza di lesioni densitometriche nei parenchimi addominali e in particolare di significato secondario, non adenopatie retro peritoneo, sottile falda di ascite nel Douglas, non segni di uropatia ostruttiva.

### Approccio terapeutico iniziale

La paziente è sottoposta a laparoscopia esplorativa che documenta nella cavità addominale un annesso di destra d'aspetto cerebroide con neoformazione di superficie e vascolariz-

zazione irregolare. Si converte l'intervento *in open* con laparotomia longitudinale mediana ombelico-pubica. All'ispezione dell'addome vi è un quadro peritoneale normale. L'utero è mobile e l'ovaio di sinistra appare normale, mentre quello di destra è torto e conglobato in un'unica massa con l'utero. Tale massa si estende parzialmente allo spazio vescico uterino. Si provvede ad asportazione dell'omento con sistema *ligasure*. Segue apertura del retroperitoneo e scollamento della massa ovarica destra che è asportata con tutto il suo tessuto peri- e retro-peritoneale. Si completa l'intervento con isterectomia totale, annessiectomia controlaterale sinistra, linfodectomia pelvica con biopsie dei linfonodi lombo-aortici palpabili, biopsie multiple del peritoneo (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere) e prelievo liquido peritoneale.

#### **Diagnosi finale e stadio**

L'esame istologico documenta: carcinoma sieroso di alto grado, G3, con aree necrotiche ed esteso alla superficie dell'ovaio, agli stromi peri ovarici e peri tubarici e con infiltrazione *ab estrinseco* dei tessuti stromali della parete laterale destra del corpo uterino nel punto di adesione. Presenza d'infiltrazione vascolare. Cervicite cronica, cistica (Cisti di Naboth), metaplasia squamosa matura e immatura. Endometrio di tipo proliferativo. Parametrio e tuba sinistra indenne. Ovaio sinistro con *corpus albicans*; omento, linfonodi e frammenti multipli di peritoneo indenni da infiltrazione neoplastica; liquido peritoneale privo di cellularità neoplastica. Classificazione pTNM (2009): pT2a, N0. Stadio IIA.

#### **Evoluzione clinica e risposta alla terapia**

La paziente, per problematiche personali, giunge all'osservazione nel Centro Oncologico soltanto dopo due mesi. Presa visione della storia clinica e dell'esame istologico si constata la presenza di due criteri sufficienti, anche singolarmente, a richiedere una consulenza genetica:

- donna con carcinoma mammario *triple negative* < 60 anni;
- donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età.

È pertanto proposto il test genetico BRCA che la signora decide di procrastinare.

Nel frattempo esegue una mammografia sinistra negativa e una TC torace-addome completo con mdc che rileva la presenza di due noduli infiammatori di 8 e 10 mm nel segmento apicale del lobo inferiore di destra (LID) con adiacenti circoscritte bronchiectasie. Alla periferia dei reperti sono presenti manifestazioni di bronchiolite. Il quadro polmonare è suggestivo per manifestazioni infettive a diffusione endobronchiale. Nel sospetto di tubercolosi polmonare sono eseguiti una broncoscopia con lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL), un esame batterioscopico con ricerca di micobatteri tramite esame diretto, colturale e PCR, un esame citologico e indici di flogosi sierici che risultano negativi. La perifericità delle lesioni e le dimensioni non consentono la possibilità di eseguire un agoaspirato o biopsia TC guidati. Considerata l'assenza di sintomi e segni clinici polmonari e la necessità di avviare un trattamento adiuvante, con ulteriori due settimane di ritardo, la paziente inizia chemioterapia secondo lo schema carboplatino AUC 5, taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> per 6 cicli.

Al termine del primo ciclo sviluppa tossicità con alopecia G2, neutropenia G1, astenia G1 (secondo la classificazione degli avversi del *National Cancer Institute* versione 4, NCI-CTCAE v4).

Al termine della chemioterapia, una TC torace-addome con mdc documenta una riduzione volumetrica del 15% del nodulo maggiore segnalato a livello del segmento apicale del lobo inferiore di destra con formazione al suo interno di area di cavitazione. Incremento volumetrico del 10% del nodulo di 8 mm presente inferiormente nel segmento apicale del lobo inferiore di destra anch'esso con piccola cavitazione centrale. I reperti presentano caratteristiche evolutive e morfologiche suggestive in prima ipotesi per manifestazio-

ni infettive a carattere cavitario. Nonostante l'assenza di sintomi e segni clinici, vista anche una positività dell'intradermoreazione secondo Mantoux, si decide di intraprendere una terapia *ex adiuvantibus* per TBC con isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo cloridrato e piridossina cloridrato. La paziente prosegue i controlli di *follow-up*.

Dopo circa nove mesi dalla fine dell'ultima somministrazione della chemioterapia, eseguendo un controllo ginecologico con ecografia pelvica transvaginale, è evidenziata sulla cupola vaginale una formazione irregolare di consistenza dura. Tale reperto palpatorio corrisponde all'esame ecografico ad area disomogenea a margini irregolari e intensa vascolarizzazione con diametri di 33 x 25 mm. La TC torace addome con mdc di *restaging* evidenzia a livello toracico una lieve riduzione dimensionale dei due noduli polmonari localizzati nel segmento apicale del LID. A livello pelvico nodulo patologico di 42 mm superiormente al fornice vaginale suggestivo per localizzazione della malattia oncologica nota. Superiormente la lesione fa apprezzare un marginale contatto con la superficie posteriore di un'ansa ileale senza evidenti alterazioni infiltrative. Presenza di due noduli patologici di 12 e 22 mm nella regione sottodiaframmatica sinistra, di un nodulo di 18 mm sulla superficie laterale del colon ascendente, di 16 mm posteriormente al III medio del sigma, di 12 mm in sede paravescicale destra e di 11 mm nello spessore del meso sigma associabili a localizzazioni peritoneali di malattia. Non si apprezzano segni di ostacolata canalizzazione intestinale, di ascite e di uropatia ostruttiva. Assenza di localizzazioni secondarie nei parenchimi addominali. Quadro TC di ripresa peritoneale e pelvica di malattia. Emocromo, funzionalità epatica e renale risultano nella norma compresi CA-125, CA 19.9, CEA e Ca 15.3.

La paziente è valutata in sede multidisciplinare. Si decide, in considerazione del carico di malattia, di riprendere il trattamento chemioterapico e di rivalutare il quadro clinico dopo tre cicli di terapia. La paziente esegue

consulenza esterna, dove viene confermata l'indicazione. Si sollecita consulenza genetica per un eventuale utilizzo di *target therapy* con l'inibitore di PARP olaparib. La paziente accetta ed esegue test per la ricerca di mutazioni germinali a carico dei geni BRCA1 e 2 tramite *fast track*. L'esito rileva la presenza di una variante patogenetica a carico del gene BRCA1 (c.5251C>T).

Tuttavia, vista la possibilità di utilizzare bevacizumab in concomitanza alla chemioterapia soltanto in I linea o a prima recidiva platino-sensibile (se non ricevuta una precedente terapia con questo farmaco), si decide di iniziare chemioterapia secondo carboplatino AUC 4 g1, gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> g1-7 e bevacizumab 15 mg/kg g1q21, come da Studio OCEANS.

La paziente nel frattempo sta proseguendo la terapia antitubercolare con rifampicina, potente induttore del citocromo CYP3A, per cui un'eventuale terapia con olaparib sarebbe sconsigliata per interazione dei due farmaci.

Dopo il primo ciclo, la paziente riferisce vomito G1, astenia G2 e agli esami ematochimici è evidenziata una neutropenia G4 che a tre settimane dalla somministrazione del trattamento risulta essere migliorata solo a un grado G3 con piastrinopenia G2 persistente. Dopo cinque settimane, alla risalita della conta leucocitaria con persistente neutropenia di grado 1, si riprende il trattamento con riduzione del 25% della gemcitabina e il supporto di fattori di crescita. Tuttavia al secondo ciclo, per la persistenza della tossicità ematologica e per la necessità di non neutropenizzare la paziente per la TBC, si è costretti a ridurre anche il carboplatino del 25% e a omettere l'ottavo giorno del suddetto trattamento.

Dopo tre cicli di trattamento la TAC torace-addome con mdc apprezza una riduzione volumetrica complessiva stimabile nel 50% delle secondarietà peritoneali la maggiore delle quali, di diametro di 24 mm, è collocata superiormente al fornice vaginale. Altra riduzione del 20% dei due noduli polmonari presenti nel LID.

Proposta una rivalutazione chirurgica, la paziente rifiuta. Prosegue il trattamento per ulteriori tre cicli con stabilità di malattia. A causa di neutropenia e piastrinopenia persistenti dopo 6 cicli si sospende il trattamento chemioterapico e si prosegue soltanto con il bevacizumab in monosomministrazione. Dopo valutazione infettivologica, la terapia per la TBC viene anch'essa interrotta.

### 2.1.2 Possibili alternative terapeutiche

All'evidenza di recidiva e dopo i tre cicli di trattamento, la paziente è stata valutata in sede multidisciplinare. Il *debulking* chirurgico poteva essere considerato come un'alternativa terapeutica? In considerazione della recidiva a soli nove mesi di distanza dall'ultimo platino che pone per definizione la paziente tra quelle platino parzialmente sensibili, del grosso carico di malattia, considerato il ruolo complesso della chirurgia nella recidiva di malattia e tutt'ora non del tutto definito, si è deciso di trattare la paziente con chemioterapia insieme all'uso concomitante di bevacizumab.

Per quando riguarda il trattamento sistemico si era in presenza di tre alternative. La prima opzione, quella percorsa, sulla base dello Studio OCEANS, era di utilizzare bevacizumab insieme alla chemioterapia con carboplatino e gemcitabina. Come è stato già detto, il mancato utilizzo di bevacizumab, viste le indicazioni restrittive in questa fase di malattia, avrebbe precluso la possibilità di

utilizzarlo in seguito. La seconda, sulla base dello Studio 19, era di utilizzare chemioterapia a base di carboplatino e, in caso di platino-sensibilità, di intraprendere in seguito la terapia di mantenimento con olaparib. La paziente in quel momento stava assumendo un farmaco come la rifampicina che interagisce con questa *target therapy*. Inoltre olaparib può essere utilizzato alla successiva recidiva platino-sensibile.

La terza, sulla base dello studio di Monk et al. (1), era di utilizzare chemioterapia con trabectedina e doxorubicina liposomiale. È stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa prolungare il *progression free interval* e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino.

Non esistono tuttavia studi di confronto diretto tra queste strategie.

### Commento

*Lo scenario clinico della paziente parzialmente platino-sensibile è in continuo divenire. La programmazione di un iter terapeutico diventa una strategia fondamentale al fine di permettere alla nostra paziente di poter beneficiare di tutte le opzioni terapeutiche disponibili. L'utilizzo di bevacizumab in questo setting non ci preclude l'opportunità di utilizzare altri farmaci nel futuro della storia clinica della paziente.*

*Il caso sottolinea inoltre l'importanza del rapporto di collaborazione e di fiducia che deve instaurarsi tra paziente e medico al fine di ottimizzare il timing e quindi l'effetto benefico delle terapie.*

## 2.2 Le evidenze disponibili

La scelta della terapia per le pazienti con tumore ovarico in recidiva è basata principalmente sull'intervallo libero da platino (*platinum-free interval*, PFI). Il tumore ovarico in recidiva "parzialmente sensibile" identifica un *subset* di pazienti in recidiva tra 6-12 mesi dall'ultima somministrazione di platino (2, 3). Inizialmente, tale definizione era limitata alla seconda linea di terapia, ma attualmente essa è utilizzata anche per le linee successive; il criterio della platino-sensibilità si mantiene fino alla terza linea di terapia (4). Le pazienti che recidivano a più di 6 mesi dall'ultimo platino possono essere trattate con regimi di combinazione a base di platino o con una combinazione non-platino. Una recente metanalisi che compara la monoterapia con il platino verso regimi di combinazione mostra un beneficio a favore dei regimi di combinazione in *progression-free survival* (PFS) e in *overall survival* (OS) (5) sia nelle pazienti pienamente platino-sensibili sia in quelle parzialmente platino-sensibili. Un beneficio dei regimi di combinazione rispetto alla monoterapia è dimostrato anche per le pazienti sottoposte a più linee di trattamento. Tuttavia, la tossicità e l'effetto detrimentalmente sulla qualità di vita aumenta, sebbene quest'ultimo aspetto non sia stato soddisfacentemente valutato.

### 2.2.1 Sequenze nel trattamento della paziente parzialmente sensibile

#### **Regimi di combinazione a base di platino.**

Lo Studio ICON4/OVAR 2.2 è stato il primo *trial* randomizzato di fase III di ampie dimensioni che ha valutato la combinazione del platino con il paclitaxel, dimostrando la superiorità della doppietta in termini di incremento della PFS e della OS. La PFS mediana era incrementata significativamente da 10 a 13 mesi; il beneficio in OS era minore, corrispondente a una differenza assoluta del 7% a 2 anni (57% vs 50%). Tale regime è stato spesso utilizzato come braccio di confronto nel disegno di *trial* clinici in questo *setting* di pazienti (recidiva platino-sensibile). L'inclusione del paclitaxel ha aumentato la tossicità, in particolare in riferimento alla perdita di capelli e alla neuropatia periferica.

Nello Studio CALYPSO, disegnato come studio di non inferiorità, il carboplatino è associato alla doxorubicina liposomiale peghilata (PLD). Il profilo di tossicità è risultato migliore con un aumento in PFS (6) ma non in OS (7).

In seconda linea, la combinazione carboplatino e gemcitabina è stata approvata, nel 2006, dall'EMA e dalla FDA per le pazienti in recidiva da tumore dell'ovaio, del peritoneo e delle tube di Falloppio sulla base di uno studio di fase III di intergruppo che aveva riportato una PFS di 8,6 mesi vs 5,8 mesi rispetto al braccio di controllo (8).

#### **Regimi di combinazione non a base di platino**

Poiché l'efficacia del trattamento sembra correlata con l'entità del PFI, è stato suggerito che l'allungamento effettuato artificialmente

dell'intervallo libero da platino possa aumentare le risposte successive a regimi chemioterapici a base di platino (9-11).

Un'analisi di sottogruppo dello Studio OVA301, che ha valutato l'efficacia della PLD da sola a confronto con l'associazione trabectedina e PLD, ha suggerito la presenza di un beneficio nell'allungare il PFI usando una terapia di combinazione non a base di platino. Le pazienti con recidiva "parzialmente platino-sensibile" hanno riportato un miglioramento della PFS e una riduzione del 41% del rischio di morte a confronto con quelli trattati con PLD da sola (12). L'ipotesi molecolare alla base di tale risposta è stata spiegata attraverso la modulazione delle cellule con il fenotipo NER (*nucleotide excision repair*), che generalmente sono più sensibili al platino (13, 14). È stato ipotizzato che il trattamento con farmaci non *platinum* possa aumentare la popolazione di cellule neoplastiche con fenotipo NER, più sensibili al platino, e questo potrebbe spiegare in parte il beneficio in sopravvivenza osservato nella popolazione di pazienti parzialmente platino-sensibili trattate con regimi non a base di platino in seguito alla reintroduzione del platino nelle linee successive (15).

Sono in corso ulteriori studi che confrontano l'uso di terapie non a base di platino con regimi chemioterapici contenenti platino. Il primo studio confronta la trabectedina e la PLD (INNOVATION TRIAL, ClinicalTrials.gov identifier: NCT01379989), il secondo studio confronta PLD e carboplatino e paclitaxel (MITO8 ClinicalTrials.gov identifier: NCT00657878).

### 2.2.2 Ruolo dell'inibizione dell'angiogenesi

Gli inibitori dell'angiogenesi sono importanti *driver* di crescita tumorale. Diversi *trial* clinici hanno dimostrato che l'aggiunta di agenti antiangiogenetici alla chemioterapia migliora la PFS, ma hanno fallito nel dimostrare un beneficio in OS. I motivi sono complessi e

potrebbero essere in parte spiegati dal *cross-over* e dalla lunga sopravvivenza post-progression. Tuttavia, gli inibitori del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e del suo recettore (VEGFR) hanno dimostrato di essere attivi nelle pazienti con recidiva di tumore ovarico platino-sensibile. Comunque, molto lavoro deve essere ancora fatto per definire quali pazienti possano beneficiarne, attraverso l'identificazione di biomarcatori predittivi, e per definire dove vadano collocati nell'algoritmo terapeutico delle pazienti con carcinoma ovarico (in prima linea, nella recidiva platino-sensibile, nella recidiva platino-resistente). Attualmente, il bevacizumab è stato approvato dalle agenzie regolatorie in Europa. Più recentemente, l'identificazione di mutazioni germinali o somatiche consente di selezionare un gruppo di pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento chemioterapico a base di platino a cui far seguire una terapia di mantenimento con l'inibitore di PARP, olaparib (16) preferendo, invece, una chemioterapia con gemcitabina/carboplatino/bevacizumab nelle pazienti *wild-type* (17) (Tabella 1).

#### Bevacizumab

L'esperienza clinica che ha portato allo sviluppo dei farmaci antiangiogenetici è sostanzialmente legata agli studi sull'anticorpo umanizzato monoclonale, bevacizumab, diretto contro il VEGF (18). Lo studio chiave per la registrazione del bevacizumab nelle pazienti in recidiva platino-sensibile, dopo una terapia di I linea con platino, è il *trial* OCEANS (*Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease*) (19). In tale studio multicentrico di fase III è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità del bevacizumab in combinazione al carboplatino e gemcitabina rispetto al placebo in 484 pazienti in recidiva da una precedente terapia a base di platino (18). Il bevacizumab era somministrato fino a progressione o tossicità inaccettabile. Erano eleggibili al trattamento le pazienti alla prima recidiva con un

**Tabella 1 - I principali risultati degli studi con olaparib o bevacizumab per le pazienti in recidiva platino-sensibile da tumore ovarico**

Olaparib						
Study 19		BRCA status	Olaparib	Placebo	HR (95% CI)	p-value
Interim 1 (Lancet Oncol) <sup>1</sup>	PFS	mut	11.2	4.3	0.18 (0.10-0.31)	<0.0001
		wt	7.4	5.5	0.54 (0.34-0.85)	0.0075
	OS	mut	34.9	31.9	0.73 (0.45-1.17)	0.19
		wt	24.5	26.2	0.99 (0.63-1.55)	0.96
Interim 2 (ASCO 2016)	PFS <sup>2</sup>	wt+mut	8.4	4.8	0.35 (0.25-0.49)	<0.00001
	OS <sup>3</sup>	wt+mut	29.8	27.8	0.73 (0.55-0.96)	0.02483*
		mut	34.9	30.2	0.62 (0.41-0.94)	0.02480*
Oza et al. 2015			<b>Olaparib +CT</b>	<b>CT</b>		
	PFS	mutated	12.2	9.6	0.15 (0.34-0.77)	0.0012
Bevacizumab						
OCEANS <sup>2</sup>			<b>GC + BEV</b>	<b>GC + PL</b>		
	PFS		12.4	8.4	0.484 (0.39-0.61)	0.0001
	OS		33.6	32.9	0.95 (0.77-1.18)	0.65
GOG-02013 <sup>4</sup>			<b>BEV + CT</b>	<b>CT</b>		
	PFS		13.8	10.4	0.61 (0.52-0.72)	<0.0001
	OS		42.2	37.3	0.83 (0.68-1.01)	0.056

CI, Confidence Interval; HR, Hazard Ratio; GC, Carboplatin; BEV, Bevacizumab; OS, Overall Survival; PFS, Progression-free Survival; PL, Placebo; CI, Confidence Interval; CT, Chemotherapy.

<sup>1</sup> Ledermann et al., Lancet Oncol 2014; <sup>2</sup> Ledermann et al., ASCO 2016 (ab 5003); <sup>3</sup> Ledermann et al., ASCO 2016 (ab 5501);

<sup>4</sup> Aghajanian et al., 2012a; <sup>5</sup> Coleman et al., Annual Meeting on Women's Cancer 2015.

\* p value are deemed nominal, as study was not designed to show a statistically significant difference in OS

Mod. da (17).

PFI ≥ 6 mesi, non esposte in precedenza al bevacizumab. Le pazienti erano stratificate alla randomizzazione sulla base del PFI (6-12 mesi; >12 mesi). Nello studio una quota rilevante di pazienti (41,3% nel braccio gemcitabina/carboplatino + bevacizumab e il 42,1% nel braccio standard) erano parzialmente platino-sensibili. L'aggiunta del bevacizumab ha migliorato significativamente la PFS (12,4 vs 8,4 mesi; hazard ratio (HR): 0,484; 95% confidence index (CI) 0,388-0,605; p<0,0001). Il miglioramento in PFS era evidente in tutti i sottogruppi, anche in relazione al PFI (**Figura 1**). Inoltre, l'aggiunta del bevacizumab ha aumentato il tasso di risposte obiettive (relative risk (RR)=78,5% vs 57,4%; p<0,0001); la maggior parte delle risposte erano risposte parziali. Lo studio ha riportato un incre-

mento nella durata delle risposte (10,4 vs 7,4 mesi; HR: 0,534; 95% CI, 0,408-0,698). Tuttavia, al momento della prima pubblicazione i dati di sopravvivenza non erano ancora maturi: essi non riportavano un miglioramento in OS. All'analisi finale dell'OS, in linea con i dati dell'analisi *ad interim*, non è stato dimostrato un beneficio in OS (20).

È importante sottolineare che l'OS mediana è di 33,6 mesi nel braccio sperimentale. Tale dato riflette un *trend* nell'incremento in sopravvivenza che le pazienti con tumore ovarico hanno ottenuto in relazione allo sviluppo di nuovi farmaci/combinazioni. Infatti, nello Studio AGO-OVAR pubblicato nel 2006 da Pfisterer et al. (8) la OS mediana era di 18 mesi per carboplatino/gemcitabina vs 17,3 mesi per il caboplatino da solo; mentre nello

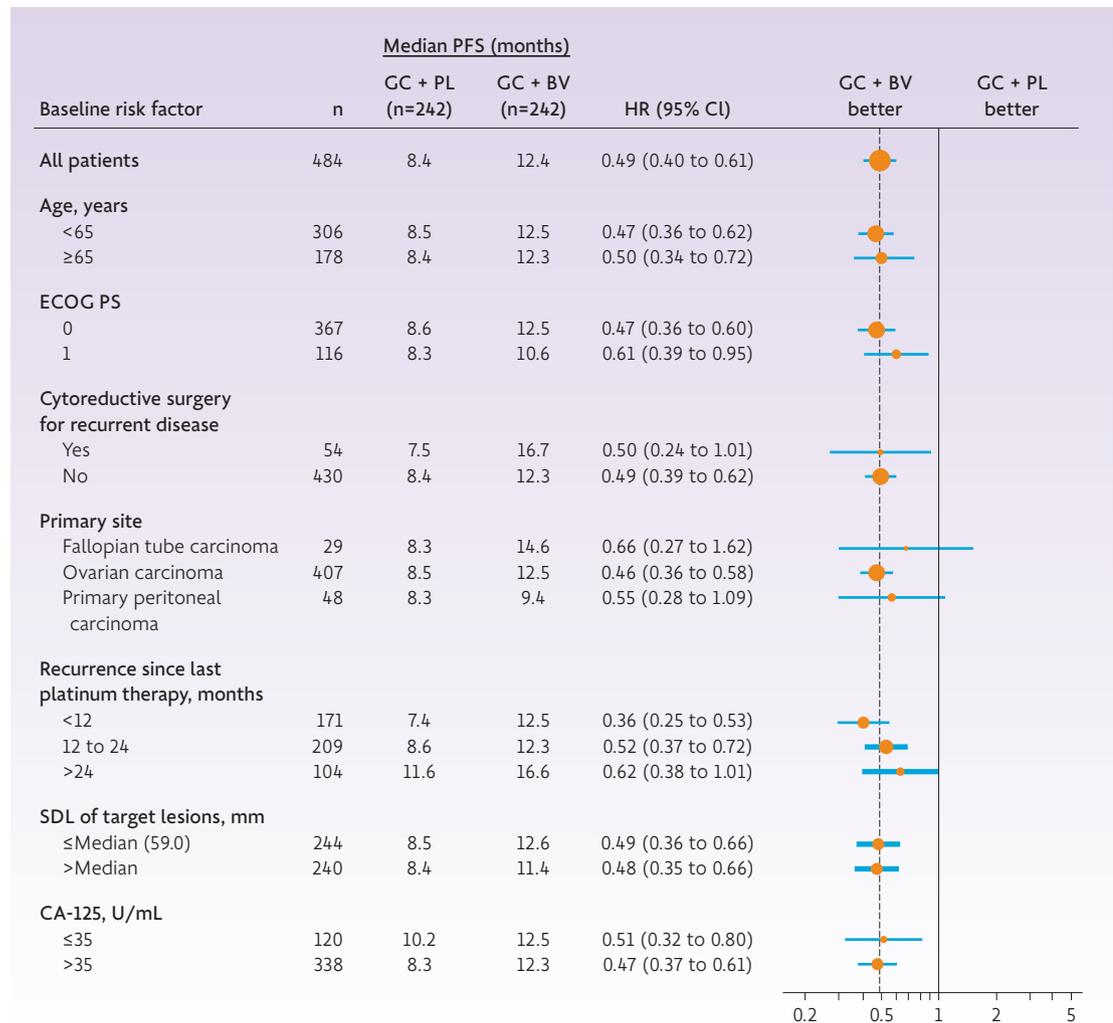


Figura 1 PFS nello Studio OCEANS sulla base delle caratteristiche di base delle pazienti Mod. da (19).

studio più recente CALYPSO, pubblicato nel 2012, l'OS mediana era del 33,0 mesi per il carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata vs 30,7 mesi del carboplatino/paclitaxel (7). La maggior parte delle pazienti dello Studio OCEANS (gemcitabina/carboplatino + bevacizumab 89%; gemcitabina/carboplatino + placebo 90%) ricevono linee aggiuntive di chemioterapie dopo la progressione; inoltre, più della metà delle pazienti ricevono almeno 5 linee di terapia con diversi agenti antitumorali dopo la progressione. Circa il 23% delle pazienti nel braccio bevacizumab e il 38% del braccio con il placebo ricevono il bevacizumab oltre la progressione (**Tabella 2**).

Le molteplici linee di terapia e la lunga sopravvivenza dopo la progressione hanno reso più difficile dimostrare se è presente un vantaggio statisticamente significativo in OS. Tuttavia, il beneficio assoluto in sopravvivenza rispetto al passato rappresenta l'impatto che cumulativamente ottengono i diversi trattamenti e le combinazioni con i nuovi farmaci.

In Europa molte pazienti ricevono il bevacizumab in prima linea sulla base dello studio registrativo (18) e dello Studio ICON-7 (21). Il bevacizumab è registrato per le pazienti in recidiva solo se non sono pretrattate in prima linea con tale agente biologico sulla base dei

**Tabella 2 - Agenti chemioterapici e agenti biologici somministrati dopo la progressione per le pazienti reclutate nello Studio OCEANS.**

	<b>GC + PL (n=242)</b>	<b>GC + Bevacizumab (n=242)</b>	<b>All patients (N=484)</b>
Any anti-cancer therapy, n (%)	221 (91.3)	215 (88.8)	436 (90.1)
<b>Chemotherapy</b>	217 (89.7)	210 (86.8)	427 (88.2)
Liposomal doxorubicin	163 (67.4)	155 (64.0)	318 (65.7)
Paclitaxel*	121 (50.0)	118 (48.8)	239 (49.4)
Platinum therapy	96 (39.7)	104 (43.0)	200 (41.3)
Experimental chemotherapy	13 (5.4)	16 (6.6)	29 (6.0)
Gemcitabine + platinum	9 (3.7)	10 (4.1)	19 (3.9)
Paclitaxel + platinum	5 (2.1)	7 (2.9)	12 (2.5)
Other	145 (59.9)	132 (54.5)	277 (57.2)
<b>Biologics/small molecules</b>	97 (40.1)	64 (26.4)	161 (33.3)
Becavizumab	92 (38.0)	56 (23.1)	148 (30.6)
Experimental biologic	13 (5.4)	10 (4.1)	23 (4.8)
PARP inhibitors	10 (4.1)	4 (1.7)	14 (2.9)
Experimental/other small molecule inhibitor	11 (4.5)	2 (0.8)	13 (2.7)
AMG-386	6 (2.5)	3 (1.2)	9 (1.9)
Small molecule VEGFR inhibitors (ie, pazopanib, sorafenib)	5 (2.1)	2 (0.8)	7 (1.4)
<b>Hormonal therapy</b>	33 (13.6)	28 (11.6)	61 (12.6)
<b>Radiation</b>	27 (11.2)	33 (13.6)	60 (12.4)
<b>Surgery</b>	23 (9.5)	18 (7.4)	41 (8.5)
<b>Other</b>	13 (5.4)	7 (2.9)	20 (4.1)
<b>Number of lines of anti-cancer therapy</b>			
Median (range)	5 (1-14)	5 (2-14)	5 (1-14)
<b>Patients receiving the following number of lines of therapy, n(%)</b>			
≥3	221 (91.3)	213 (88.0)	434 (89.6)
≥5	148 (61.2)	135 (55.8)	283 (58.5)
≥7	77 (31.8)	57 (23.6)	134 (27.7)
≥9	24 (9.9)	21 (8.7)	45 (9.3)
≥11	6 (2.5)	4 (1.7)	10 (2.1)

Mod. da (20).

criteri di selezione/esclusione nello studio registrativo OCEANS, oltre che per il beneficio correlato alla PFS poiché è strettamente correlato al *tumor shrinkage* e al controllo di malattia (19). Pertanto, per la seconda linea resta da valutare se l'utilizzo del bevacizumab per le pazienti già sottoposte al trattamento con tale agente biologico possa dare benefici. Ci sono evidenze a supporto di tale ipotesi (22). Uno studio multicentrico italiano (MITO-16/MANGO2b) è attualmente in corso (Cli-

nicalTrials.gov identifier: NCT01802749), teso a valutare l'efficacia del bevacizumab *beyond progression*.

### 2.2.3 Algoritmo terapeutico nella paziente in recidiva parzialmente sensibile

La scelta della terapia per le pazienti con tumore ovarico in recidiva parzialmente sensibile è basata principalmente sull'intervallo

libero dal trattamento a base di platino (*treatment-free interval*, TFIp), sulle linee di trattamento precedenti e sui risultati ottenuti oltre che sulle condizioni cliniche generali, sulle comorbidità, sulla tossicità residua dei trattamenti precedenti e sulle aspettative della paziente stessa. Nella scelta dell'algoritmo terapeutico più appropriato, vanno tenuti in considerazione altresì aspetti inerenti alle caratteristiche del tumore, quali le sedi e l'estensione della malattia, la biologia (status mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2) e, marginalmente, l'istologia (tumori sierosi di basso grado). Limitatamente alle pazienti *wild-type* all'analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2, il clinico dovrebbe cercare di offrire tutte le opportunità terapeutiche disponibili per tale *setting*, in modo da massimizzare l'ef-

ficacia in termini di OS che, come abbiamo descritto più dettagliatamente prima, è legata globalmente al beneficio cumulativo della sequenza dei trattamenti. Laddove la paziente non ha effettuato, in prima linea, terapie contenenti il bevacizumab, l'opzione terapeutica proponibile potrebbe essere carboplatino/gemcitabina/bevacizumab, soprattutto se il carico di malattia è ampio, sulla base dei dati concernenti l'alto tasso di risposte obiettive riportate nello Studio OCEANS oltre ai limiti di prescrivibilità imposti dalle agenzie regolatorie. Laddove la paziente è stata già trattata in prima linea con regimi contenenti il bevacizumab, potrebbe essere proposta una terapia di combinazione con PLD/trabectedina, riservando regimi a base di platino alla recidiva successiva.

## 2.3 Critica metodologica

Nel setting di pazienti con recidiva platino-sensibile sono noti diversi studi clinici considerati critici e fondamentali che hanno permesso di costruire, indirettamente, un algoritmo di trattamento per questo tipo di pazienti.

### 2.3.1 Regimi di combinazione a base di platino

#### Lo Studio ICON4/OVAR 2.2

In questo studio prospettico e multicentrico, 530 pazienti con recidiva platino-sensibile (oltre 6 mesi) di carcinoma ovarico sono state randomizzate in due bracci includenti rispettivamente platino e paclitaxel vs trattamento *platinum-based* convenzionale. Il trattamento combinato con platino e paclitaxel sembra migliorare l'OS e il PFS, rispetto alla chemioterapia convenzionale a base di platino (5).

Questo studio presenta alcuni problemi metodologici. Innanzitutto, i criteri di elegibilità adottati erano diversi nei vari Centri coinvolti; infatti, sono stati identificati tre diversi protocolli di arruolamento e trattamento. La differenza più importante deriva dal fatto che in uno dei protocolli era possibile arruolare pazienti sottoposti a più di una linea di trattamento chemioterapico; inoltre il tipo di

trattamento chemioterapico ricevuto in precedenza prevedeva l'obbligo di utilizzo di almeno un platinoide per un protocollo, mentre era richiesto l'impiego anche di paclitaxel nei rimanenti protocolli. Queste differenze, in senso stretto, non possono essere considerate dei veri *bias*, poiché la randomizzazione era stratificata per protocollo, ma rendono molto più ambigua l'interpretazione dei risultati di questo *trial*. La necessità di un maggior rigore metodologico risulta anche dal fatto che la documentazione della malattia misurabile (RECIST) era richiesta soltanto in uno dei protocolli, e questo ha portato per esempio all'inclusione nello studio di 18 pazienti, il cui unico dato per sospetta recidiva era il rialzo del marcatore CA-125. Infine, non sono state fornite informazioni adeguate sui fattori prognostici di natura clinica e anatomopatologica al momento della diagnostica primaria di carcinoma ovarico.

Questi limiti non sembrano condizionare

i risultati complessivi dello studio, dal momento che le analisi per sottogruppo sull'OS, correttamente condotte mediante test d'interazione, hanno evidenziato un vantaggio nell'utilizzo di paclitaxel in pressoché tutti i gruppi individuati. Solo l'utilizzo di cisplatino e il pre-trattamento con più linee chemioterapiche non hanno evidenziato un beneficio in favore dell'impiego del paclitaxel. Non sembra invece condizionare l'effetto sull'OS il fatto che le pazienti abbiano un PFS dalla prima linea di trattamento inferiore o uguale a dodici mesi. Infatti, una critica rivolta a questo studio riguarda il fatto che la probabilità di rispondere a terapia con carboplatino sarebbe maggiore quanto maggiore è il PFI. L'analisi per sottogruppo, in relazione al PFS, ha invece evidenziato un vantaggio anche nell'impiego del cisplatino con paclitaxel; inoltre, come già per l'OS si è osservato un migliore PFS anche nelle pazienti con recidiva inferiore o uguale a dodici mesi. Questo studio ha il pregio di includere dati riguardanti la qualità di vita delle pazienti; è così possibile rilevare che il trattamento con platinoidi e paclitaxel, in questo tipo di pazienti, può aumentare la sopravvivenza a due anni in un *range* compreso tra 1-12% rispetto al trattamento convenzionale con platinoidi, tuttavia con un tasso del 20% di effetti neurologici e di effetti avversi. La solidità di tale informazione è sicuramente utile nella scelta del trattamento successivo perché permette di calibrare il piano terapeutico con maggior attenzione alle tossicità residue della prima linea e di informare correttamente la paziente.

### Lo Studio CALYPSO

In questo studio randomizzato di fase III, il trattamento con carboplatino e doxorubicina liposomiale peghilata è stato confrontato con uno standard (carboplatino e taxolo) in 976 pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile al fine di dimostrarne la non inferiorità nell'efficacia sul PFS rispetto allo standard (7).

I criteri di elegibilità dello studio hanno per-

messo di arruolare pazienti con recidiva platino-sensibile sia nel *setting* di trattamento dopo prima linea che dopo seconda linea *platinum-based* e in entrambi i casi è richiesto l'utilizzo di un taxano; la non univocità e rigidità nel trattamento *platinum-based* (prima o seconda linea) potrebbe introdurre un *bias*, non essendo stato considerato tra i fattori da controllare durante la randomizzazione.

Tra i fattori di stratificazione si è tenuto conto del TFI (ossia tra 6-12 mesi e oltre i 12 mesi); infatti l'utilizzo di doxorubicina in uno studio precedente di fase II aveva dimostrato un vantaggio maggiore nel gruppo di pazienti parzialmente sensibili (6-12 mesi), peraltro con un minor tasso di effetti collaterali. La schedula di trattamento prevedeva un massimo di sei cicli in assenza di tossicità o progressione: nel braccio di studio con doxorubicina il tasso di discontinuazione del trattamento per tossicità è stato inferiore rispetto al braccio con carboplatino (6% vs 15%), così come inferiore è stato il tasso di reazioni da ipersensibilità di grado severo (2% vs 9%). Inoltre da rilevare come la durata del trattamento con doxorubicina sia maggiore rispetto al braccio con taxano; infatti, la differenza tra i due bracci è di 21 vs 16 settimane: dato non trascurabile in un *trial* di non inferiorità, che ne compromette l'interpretabilità.

La schedula di *follow-up* non è ben definita non essendo pianificate valutazioni radiologiche con un *timing* rigido, tale mancata sistematizzazione del *follow-up* potrebbe generare un effetto di mascheramento nei confronti del PFS.

Sebbene l'OS sia un *endpoint* secondario dello studio, è opportuno sottolineare come circa il 90% delle pazienti abbia ricevuto un trattamento post-studio, ma sbilanciato rispetto al gruppo di randomizzazione iniziale e quindi pazienti con OS più longevo potrebbero essere state trattate più a lungo; pertanto, sebbene nell'ambito di uno studio di non inferiorità, le generalizzazioni sull'efficacia del trattamento di carboplatino e doxorubicina in termini di OS dovrebbero essere considerate con molta attenzione.

### **Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG**

Trattasi di uno studio multicentrico internazionale, di fase III, randomizzato a due bracci di trattamento, includenti rispettivamente carboplatino e gemcitabina versus carboplatino in monoterapia in pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico (8).

Il limite maggiore di questo studio consiste nel non aver utilizzato come braccio di confronto un trattamento standard (carboplatino e taxolo), ma solo la monoterapia con carboplatino. Tale scelta è stata giustificata dalla necessità di studiare un trattamento con un profilo di neurotossicità inferiore; infatti, l'utilizzo di taxani in questo *setting* ha evidenziato un modesto aumento della sopravvivenza, ma con un deterioramento della qualità di vita e dell'aumento del tasso d'interruzione, secondario alle tossicità correlate. La schedula di trattamento è ben definita, mentre nella schedula di *follow-up* non sono definiti i criteri radiologici adottati per definire lo *status* di progressione di malattia; inoltre il *timing* previsto di valutazioni radiologiche è variabile tra i 60 e 90 giorni e alla luce del vantaggio finale di PFS di poco più di 90 giorni, un parziale effetto di mascheramento potrebbe essere ipotizzabile.

Per quanto concerne la determinazione del campione si può evidenziare che la potenza statistica (85%) è inferiore rispetto alla maggior parte degli studi clinici di fase III in questo ambito, con un *sample size* di 350 pazienti per apprezzare un incremento di PFS corrispondente a un HR di 0,71, in accordo con quanto suggerito dallo Studio AGO-OVAR Phase I/II. L'analisi per sottogruppi, correttamente condotta mediante *Forest plot*, conferma un miglior *outcome* in termini di PFS in tutti i sottogruppi analizzati; anche nelle pazienti in precedenza trattate con taxani hanno evidenziato un beneficio in termini di PFS, così come le pazienti con recidiva tra i 6 e 12 mesi. Questo studio ha permesso di dimostrare un aumento di PFS con minor effetti di neurotossicità, specialmente in una popolazione già trattata in precedenza con taxani.

### **2.3.2 Regimi di combinazione non a base di platino**

#### **Lo Studio OVA301**

In questo trial, multicentrico, randomizzato di fase III un totale di 672 pazienti con recidiva ovarica sottoposte ad almeno una linea di platinoidi, sono state arruolate nei due bracci di trattamento che prevedevano l'utilizzo di doxorubicina versus doxorubicina e trabectedina. Il PFI è stato il fattore principale controllato durante la fase di randomizzazione (PFI < 6 mesi – PFI > 6 mesi) e l'*endpoint* primario stabilito era il PFS. Durante la stesura del piano statistico il *sample size* è stato calcolato per avere come *endpoint* anche la valutazione dell'effetto del trattamento sull'OS (12). Circa un terzo delle pazienti arruolate in questo studio era caratterizzato da un PFI compreso tra 6 e 12 mesi ed è su queste pazienti che è stata condotta un'analisi esplorativa *post hoc*. L'analisi mediante *Forest plot* ha evidenziato un vantaggio in termini di PFS in questo *subset* di pazienti; un punto di forza è sicuramente rappresentato dalla doppia *review* indipendente per la valutazione della risposta: in entrambi i casi è confermato un vantaggio in termini di PFS a favore del braccio di studio contenente trabectedina. È stato registrato anche un significativo vantaggio in termini di OS per le pazienti arruolate nel braccio di studio. Tuttavia è da sottolineare che la distribuzione del PFI, maggiore fattore prognostico, era sbilanciata a favore del trattamento con sola doxorubicina, ossia pazienti con miglior PFI ricevevano solo doxorubicina; un'analisi tramite il modello di Cox, condotta per aggiustare l'OS in base al PFI, ha confermato l'efficacia della trabectedina con una riduzione del rischio del 24% di decesso.

#### **Lo Studio OCEANS**

In questo *trial* di fase III un totale di 484 pazienti con recidiva ovarica parzialmente sensibile sono state randomizzate per un trattamento con gemcitabina e carboplatino (GC) in due bracci di studio che includevano rispettivamente una schedula con bevacizumab versus

placebo. L'*endpoint* primario fissato è la dimostrazione in un vantaggio di PFS per il braccio di trattamento contenente bevacizumab (19).

Dal punto di vista metodologico questo studio randomizzato a due bracci presenta chiari punti di forza: un chiaro disegno statistico; un dimensionamento del campione a priori e finalizzato al raggiungimento di un *endpoint* ben definito, ossia un miglioramento della PFS nel braccio di trattamento con bevacizumab.

I criteri d'inclusione e di esclusione delle pazienti sono ben definiti e rigorosi, tra cui i rigidi criteri RECIST per la definizione di *Progressive Disease* (PD) e la definizione temporale d'intervallo libero da platino. La randomizzazione con rapporto 1:1 delle pazienti è stata eseguita considerando i fattori di stratificazione temporali di intervallo libero da platino (6-12 mesi vs oltre 12 mesi) e l'esecuzione di chirurgia citoreducitiva alla diagnosi di recidiva (anche se non specificato l'*outcome* di tale approccio citoreducitivo, presumibilmente è plausibile ritenerlo ottimale).

Le schedule di trattamento per la somministrazione di carboplatino e gemcitabina in entrambi i bracci sono state ereditate dal trial AGO-OVAR-NCIC GCG-EORTC e pertanto rappresentano un ottimo confronto per quanto riguarda il trattamento standard in questo tipo di pazienti. La schedula di *follow-up* delle pazienti condotta ogni 9 settimane con indagini radiologiche (e con criteri RECIST) sicuramente rappresenta un punto di forza notevole, specialmente nei confronti dell'*endpoint* primario (ossia un vantaggio di PFS, il cui valore di 4 mesi è ben oltre la schedula di *follow-up*). Altrettanto ben definiti, sono i criteri temporali di accettabilità di sospensione e discontinuazione del trattamento. In termini di validità interna le limitazioni di questo studio sono legate alla mancanza d'informazioni circa il trattamento primario delle pazienti; infatti non vi è menzione dell'approccio *upfront* chirurgico vs neoadiuvante e non è stato menzionato l'*outcome* della chirurgia primaria in termini di Tumore Residuo (TR).

Quindi in questo studio potrebbero essere state arruolate pazienti con TR alla prima chirurgia sia ottimale che sub-ottimale, senza

alcun controllo al momento della randomizzazione e ciò potrebbe costituire un vizio di selezione. Gli effetti di tale *bias* potrebbero parzialmente ricadere sull'*endpoint* primario (PFS) in modo indiretto, ma in particolare sull'*endpoint* secondario ossia l'OS, dove è ben noto l'effetto di un TR pari a zero alla chirurgia *upfront*, creando quindi un effetto di mascheramento.

Inoltre l'aderenza alla somministrazione del trattamento con GC nei due bracci è espressa in termini di mediana del numero di cicli somministrati; ossia la mediana delle pazienti ha ricevuto 6 cicli di trattamento con GC; per quanto riguarda invece la somministrazione di placebo e bevacizumab, la mediana dei cicli ricevuti è rispettivamente di 10 e 12, ossia leggermente a favore del braccio sperimentale. Non si ravvedono problemi di molteplicità poiché soltanto un solo test di significatività è stato condotto per il confronto di PFS nei due bracci di trattamento. L'analisi per sottogruppi ha mostrato una sostanziale omogeneità del vantaggio per il braccio di trattamento contenente bevacizumab, indicando l'immediata applicabilità dei risultati di questo studio in ambito clinico.

Per quanto riguarda l'analisi degli *endpoint* secondari tra cui l'OS, oltre al già citato probabile *bias* di selezione, è opportuno sottolineare che al momento della definizione della progressione, il trattamento successivo del paziente è stato deciso in modo indipendente e al di fuori di qualsiasi protocollo previsto dallo studio. In particolare una quota consistente di pazienti arruolate nel braccio di studio contenente GC + bevacizumab ha continuato il trattamento con bevacizumab nel 38% dei casi, contro il 23% delle pazienti bevacizumab *naïve*, portando quindi a un effetto *crossover* e quindi mascherando parzialmente eventuali effetti sull'OS (20).

## Conclusioni

*In questo setting di pazienti gli studi clinici presi in esame sono rappresentati da trial clinici di fase III*

*randomizzati con piani statistici ed endpoint ben definiti. I risultati di tali trial sono di grande im-* *patto clinico e hanno generalmente un'applicabilità immediata nella pratica quotidiana.*

## Referenze

1. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107-3134.
2. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771-775.
3. Stuart G, 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.
4. Hanker L, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/ platinum-based therapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 2605-2612.
5. Raja F, Counsell N, Colombo N, et al. Platinum versus platinum-combination chemotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis using individual patient data. *Ann Oncol* 2013; 24: 3028-3034.
6. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundquist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323-3329.
7. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIg CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012; 107: 588-591.
8. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-4707.
9. Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. *Oncologist* 1999; 4: 87-94.
10. Tanguay JS, Ansari J, Buckley L, Fernando I. Epithelial ovarian cancer: role of pegylated liposomal doxorubicin in prolonging the platinum-free interval and cancer antigen 125 trends during treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 361-366.
11. Bryant C, Kumar S, Spannum W, et al. Feasibility of extension of platinum-free interval with weekly bolus topotecan and subsequent platinum retreatment outcomes in recurrent ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 361-367.
12. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107-3134.
13. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 2157-2163.
14. Damia G, D'Incalci M. Targeting DNA repair as a promising approach in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1791-1801.
15. Kaye S, Colombo N, Monk B, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011; 22: 49-58.
16. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852-861.
17. Vergote I, Bours V, Blaumeiser B, Baurain JF. New perspective on maintenance therapies for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in women with germline and somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Facts Views Vis Obgyn* 2016; 8: 161-167.
18. 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.
19. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-2045.
20. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, et al. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139: 10-16.
21. 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.
22. McCann G, Smith B, Backes F, et al. Recurrent ovarian cancer: is there a role for re-treatment with bevacizumab after an initial complete response to a bevacizumab-containing regimen? *Gynecol Oncol* 2012; 127: 362-366.

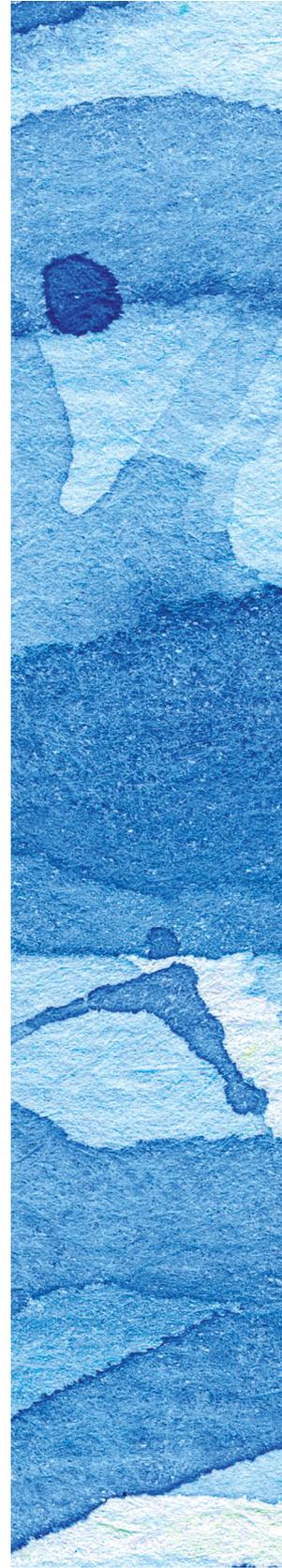
Scenario clinico 3

## Paziente con grosso carico di malattia

3.1 Il caso | a cura di Giuseppa Scandurra

3.2 Le evidenze scientifiche | a cura di Maria Elisabetta Filieri

3.3 Critica metodologica | a cura di Claudia Andretta





## 3.1 Il caso

Paziente di 43 anni in buone condizioni generali alla diagnosi. *Performance status* secondo ECOG=0. **Anamnesi fisiologica:** menarca all'età di 10 anni, le successive mestruazioni regolari per ritmo, quantità e durata (5 gg). Una gravidanza esitata in parto eutocico. **Anamnesi familiare:** nonna materna e madre decedute per carcinoma della mammella metastatico. Non si conoscono i dettagli circa la patologia della nonna materna. Dalla documentazione relativa alla madre si evince che il decesso è avvenuto all'età di 49 anni per la progressione di un carcinoma mammario duttale infiltrante bilaterale con caratteristiche istologiche definite come "triplo negativo" (recettori negativi per estrogeni progesterone ed HER 2). **Anamnesi patologica remota:** nessuna patologia degna di nota. **Anamnesi patologica prossima:** nega diatesi allergica a farmaci. La paziente non fuma e non beve alcolici. La paziente effettua visite senologiche annuali e Pap test di screening ogni 3 anni. Alla diagnosi la paziente presenta un regolare ciclo mestruale.

### 3.1.1 Lo scenario clinico

A febbraio 2014 la paziente è inviata presso l'U.O. di Ginecologia Oncologica per la presenza di una massa pelvica riscontrata occasionalmente durante un controllo ambulatoriale.

La paziente è sottoposta a valutazione ginecologia e a percorso diagnostico strumentale.

- Colonscopia e gastroscopia senza evidenza di lesioni primitive o infiltrazioni *ab-estrinseco*.

- CA-125: 1235 U/mL (*range* normalità 0-35 U/mL).

- TAC torace e addome e pelvi con e senza mezzo di contrasto (mdc) con evidenza di: "...massa annessiale destra di circa 7 cm, linfadenopatie pelviche e non evidenza di carcinosi peritoneale...".

È proposto alla paziente intervento chirurgico di diagnosi e stadiazione della sospetta

patologia neoplastica con successiva firma del consenso informato e valutazione anestesiológica.

#### Approccio terapeutico iniziale

A febbraio 2014: intervento chirurgico in laparotomia xifo-pubica: citologia peritoneale, isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, omentectomia totale e linfadenectomia pelvica e lombo aortica, biopsie peritoneali.

Residuo tumorale assente.

Esame istologico: "Annesso di destra: carcinoma sieroso ovarico di alto grado G3 con aree di necrosi. La neoplasia infiltra la capsula ovarica, è presente sulla superficie ovarica e infiltra la tuba. Annesso di sinistra: ovaio sinistro con assenza d'infiltrazione neoplastica. Indenne la tuba. Utero: leiomiomi. Endometrio con ghiandole di

tipo proliferativo e stroma edematoso. Cervicite cronica. Biopsia peritoneo del Douglas: indenne. Omento: indenne. Linfoadenectomia: positivi per neoplasia 3 su 37 linfonodi asportati (i linfonodi metastatici appartengono agli iliaci comuni di destra, indenni i linfonodi paracavali di destra e i linfonodi iliaci comuni ed esterni di sinistra e inter-aorto-cavali. Lavaggio peritoneale: non evidenza di cellule tumorali. Linfociti e granulociti”.

Stadio FIGO IIIA1(ii) G3. CA-125 post operatorio: 115 U/mL.

Dal marzo 2014 a luglio 2014: 6 cicli di chemioterapia a scopo adiuvante secondo protocollo carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>: giorno 1, q21.

Dopo il primo ciclo di chemioterapia, CA-125 nella norma.

La tolleranza alla terapia è stata accettabile e la paziente ha presentato neurotossicità G1 dal 4° ciclo e anemia G1 dal 5° ciclo. La paziente è stata inserita nei programmi di *follow-up* ed è stata sottoposta a maggio 2015 a ricerca di mutazione germinale dei geni BRCA1 e BRCA2. A luglio 2015 perviene risultato del test biomolecolare che mostra mutazione gene BRCA1: esone 8 sostituzione nucleotidica: c.514\_514 del C, sostituzione aminoacidica: p.Gln172Asnfs.

I familiari della paziente alla luce del referto di mutazione genetica BRCA1 sono avviati al *counseling* genetico.

### **Diagnosi finale e stadio**

La paziente ha effettuato *follow-up* di malattia trimestrali. A ottobre 2015, dopo 15 mesi dalla fine della terapia con carboplatino e paclitaxel (PFI), la paziente presenta recidiva di malattia caratterizzata da rapida ingravescenza della sintomatologia respiratoria (dispnea), astenia e addome globoso.

All'obiettività clinica la paziente presenta torace ipoespandibile, ottusità delle basi polmonari bilaterali e murmure vescicolare ridotto in campo medio basale bilaterale. A livello addominale l'addome è globoso, con ottusità alla percussione su tutti quadranti

addominali come da presenza di abbondante versamento ascitico.

La TC torace e addome con e senza mezzo di contrasto (mdc) evidenzia “abbondante versamento ascitico e carcinosi peritoneale. A livello toracico presenza di versamento pleurico che occupa la porzione mediale e basale bilateralmente. Si evidenzia inoltre versamento pericardico”. CA-125: 2331 U/mL.

La paziente esegue valutazione cardiologica ed ecocardiogramma che conferma la presenza di liquido pericardico con cinesi globale conservata e FEV 55%. Il versamento pericardico non determina tamponamento cardiaco e non necessita di drenaggio ma viene tenuto in stretta sorveglianza ecocardiografica dai cardiologi.

La paziente è sottoposta a toracentesi e tallaggio pleurico bilaterale. Il liquido pleurico è sottoposto a esame citologico che risulta positivo per presenza di cellule neoplastiche. La paziente presenta alla recidiva carcinoma ovarico sieroso platino-sensibile.

Per la presenza dell'abbondante ascite la paziente è sottoposta a paracentesi per due volte in due settimane con evacuazione di circa 5 litri di liquido siero ematico.

In considerazione dell'elevato carico di malattia e della sintomatologia ingravescente si decide di effettuare la terapia di seconda linea: carboplatino AUC 4 gg 1 + gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> gg 1-8 + bevacizumab 15 mg/kg gg 1 ogni 21 per 6 cicli e mantenimento con bevacizumab 15 mg/m<sup>2</sup>: 1 giorno ogni 21 fino a progressione di malattia o tossicità.

Si programma rivalutazione di malattia con esame clinico a ogni ciclo e radiologica con TC torace e addome con e senza mdc ogni 3 cicli.

### **Evoluzione clinica e risposta alla terapia**

Novembre 2015: 1° ciclo di chemioterapia di seconda linea.

Dall'inizio della terapia la paziente ha effettuato solo una paracentesi tra il 1° e il 2° ciclo, riferendo un rapido miglioramento sintomatologico nel corso del trattamento. Il versamento pericardico valutato con ecocardi-

gramma con cadenza prima settimanale poi mensile ha mostrato una regressione tra il 2° e 3° ciclo di terapia per poi ridursi e lasciare solo cavità virtuale pericardica dopo il 4° ciclo.

La TC torace e addome di gennaio 2016 effettuata dopo 3 cicli di terapia mostra risposta parziale di malattia con notevole riduzione dell'ascite e dei noduli di carcinosi peritoneale e pleura ispessita in sede basale bilateralmente come da esiti del pregresso talcaggio. Riduzione del versamento pericardico.

Il CA-125 dopo il 1° e 3° ciclo si presenta rispettivamente pari a 989 U/mL e 132 U/mL. La paziente ha proseguito con lo stesso schema di chemioterapia carboplatino AUC 4 1 giorno + gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> 1-8 giorno + bevacizumab 15 mg/kg 1 giorno ogni 21 per 6 cicli.

Dopo il 6° ciclo, la paziente presenta CA-125 pari a 45 U/mL e la TC di aprile 2016 mostra presenza di scarso versamento peritoneale, esiti di talcaggio pleurico bilaterale e pericardio ispessito.

Le tossicità presentate dalla paziente in corso di chemioterapia sono state: leucopenia G2 dal 3° ciclo, neurotossicità G1 alla mani ed epistassi G1 dal 4° ciclo.

Da maggio 2016 a novembre 2016 la paziente ha effettuato terapia con bevacizumab 15 mg/kg 1 giorno ogni 21 giorni effettuando 9 cicli di mantenimento con tossicità caratterizzata da epistassi G1 e ipertensione G1.

Le rivalutazioni radiologiche (TC) e il valore di CA-125 mostrano stabilità di malattia.

A novembre 2016 la paziente mostra incremento del volume addominale e astenia confermato dalla TC torace e addome con e senza mdc che, oltre al ripresentarsi di versamento ascitico, descrive la presenza di linfadenopatie lombo aortiche e mediastiniche.

Il CA-125 dosato in novembre 2016 è pari a 650 U/mL.

In considerazione dei sette mesi d'intervallo libero da platino (PFI) e della mutazione BRCA1 si programma chemioterapia secondo il seguente schema: carboplatino AUC 5 + doxorubicina liposomiale 30 mg/m<sup>2</sup> 1 giorno

ogni 21 giorni x 4 cicli e successivo mantenimento con olaparib 800 mg die se risposta di malattia.

La paziente è ancora in corso di trattamento con buona risposta clinica ed è in corso la rivalutazione radiologica.

### 3.1.2 Possibili alternative terapeutiche

La scelta della terapia di seconda linea in una paziente con mutazione genetica BRCA rappresenta uno dei temi più dibattuti in questo periodo storico.

Nelle pazienti considerate adatte a ricevere terapia a base di platino, per *platinum free interval*, tossicità da pregressa terapia e PS, è prevista una chemioterapia di associazione con platino come *backbone* e gemcitabina, paclitaxel o doxorubicina liposomiale.

La seconda linea per la paziente platino-sensibile con mutazione BRCA1 o 2 prevede l'associazione e il mantenimento con bevacizumab nella paziente *naïve* da trattamento antiangiogenico o il trattamento di mantenimento dopo chemioterapia a base di platino con *PARP-inhibitor* (olaparib). Queste due tipologie di trattamento determinano miglioramento dell'*outcome* delle pazienti in seconda linea in termini di *progression-free survival* (PFS) benché presentino parametri di risposta obbiettiva e tossicità diverse.

### Commento

*La paziente con malattia ovarica recidivata dopo chirurgia e terapia di prima linea con mutazione di BRCA1 presentava una patologia rapidamente ingravescente dal punto di vista sintomatologico ed era naïve al trattamento con bevacizumab.*

*La presenza di mutazione BRCA1 rende la paziente eleggibile a mantenimento dopo chemioterapia a base di platino a una terapia con olaparib.*

*La mancanza di studi di confronto fra questa tipologia di farmaci in questo setting di pazienti e la rigidità delle norme regolatorie, rendono complessa la decisione terapeutica da effettuare e da condividere*

*con la paziente e rendono necessaria una riflessione per ciascun caso.*

*L'attività dimostrata sulla paziente con ascite e il 20% in più di risposte obiettive a favore del trat-*

*tamento con bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia dimostrata dallo Studio OCEANS, rendono questo trattamento una valida opzione anche nella paziente BRCA mutata con elevato carico di malattia.*

## 3.2 Le evidenze scientifiche

Tra tutte le neoplasie ginecologiche, il carcinoma ovarico è una delle principali cause di morte; un motivo tra tutti è la diagnosi tardiva. È generalmente considerata una patologia chemiosensibile, con una buona risposta al trattamento chemioterapico a base di platino e taxani. Ciononostante, la maggior parte delle pazienti sviluppa una ripresa di malattia, con conseguente minor risposta ai successivi regimi terapeutici. Sebbene questi mirino ad aumentare la sopravvivenza, la durata della risposta si accorcia a ogni nuova linea di terapia, e il tentativo di aumentare l'intervallo tra i trattamenti, attraverso una terapia di mantenimento, è divenuto in questi anni uno tra i principali obiettivi della ricerca.

Sicuramente l'inibizione dell'angiogenesi, necessaria per la crescita tumorale, si è dimostrata d'importanza strategica in questo contesto, pertanto nuove strategie di trattamento sono costantemente oggetto di studio, al fine di migliorare l'*outcome* delle pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato.

### 3.2.1 Bevacizumab nella terapia *front line*

Due studi randomizzati prospettici di fase III, il GOG-218 (1) e l'ICON-7 (2) hanno studiato il ruolo del bevacizumab nella terapia di attacco in pazienti affette da carcinoma ovarico, sia in associazione alla chemioterapia, sia come farmaco "di mantenimento".

In particolare il GOG-218, uno studio a doppio cieco, randomizzato, di fase III, includeva 1873 pazienti di età >18 anni, affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV, neoplasia primitiva del peritoneo, o carcinoma delle tube di Falloppio. Le pazienti erano randomizzate a ricevere uno dei seguenti trattamenti: chemioterapia standard con carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, ogni 3 settimane per 6 cicli, associata a placebo dal 2° al 22° ciclo; oppure la

medesima chemioterapia per 6 cicli + bevacizumab in associazione (15 mg/kg) ogni 3 settimane fino al 6° ciclo, e a seguire placebo dal 7° al 22° ciclo; o, in ultimo, la medesima chemioterapia + bevacizumab in associazione e poi in mantenimento, per un totale di 22 cicli. Lo scopo dello studio era valutare la *progression free survival* (PFS), sulla base degli esami bio-umorali e radiologici. Lo studio ha dimostrato un significativo aumento della PFS nel braccio col bevacizumab somministrato in associazione e poi in mantenimento, rispetto al braccio con la sola chemioterapia. La mediana di sopravvivenza era di 10,3, 11,2 e 14,1 mesi nel gruppo di controllo, nel gruppo con bevacizumab solo in associazione alla chemioterapia e nel gruppo con bevacizumab in associazione e in mantenimento, rispettivamente (**Figura 1**).

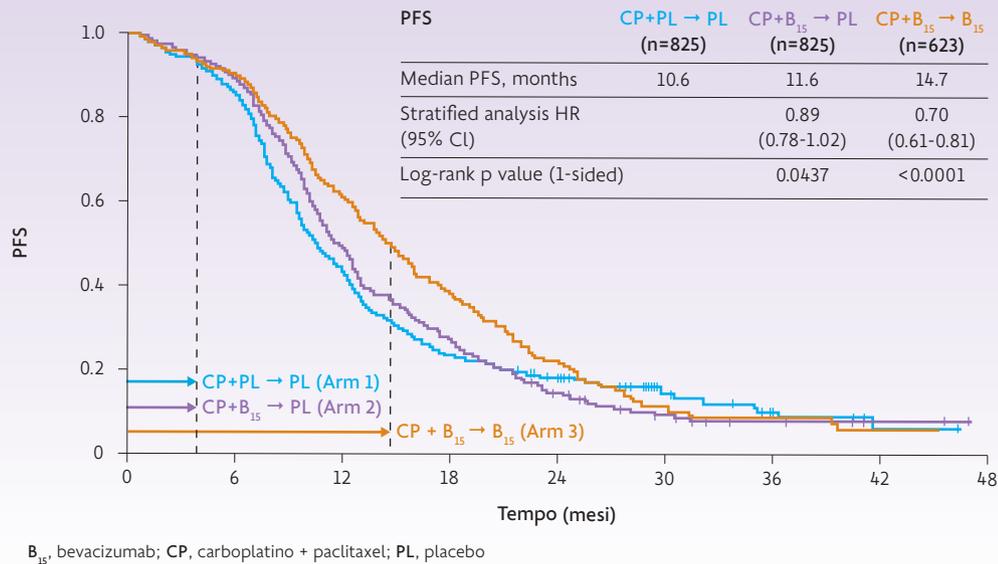


Figura 1 PFS della popolazione oggetto dello Studio GOG-218  
Mod. da (1).

Il profilo di tossicità era in linea con le aspettative: l'ipertensione di grado >2 era più comune nel caso in cui la terapia comprendesse il bevacizumab; non particolari differenze tra i tre bracci per quanto riguarda gli eventi avversi di maggior gravità, come eventi tromboembolici o perforazione gastro-intestinale.

Nel secondo studio randomizzato di fase III, l'ICON-7 (2), si valutavano gli effetti in termini di PFS derivanti dall'aggiunta di bevacizumab al dosaggio di 7,5 mg/kg, sia in associazione alla terapia standard a base di carboplatino e paclitaxel a schedula trisettimanale, che in mantenimento. Questo *trial* includeva pazienti con malattia in stadio precoce (I o IIA) o con carcinoma a cellule chiare, sia con malattia in stadio avanzato (III o IV). Le pazienti erano randomizzate a ricevere anche in questo caso o la sola chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel ai medesimi dosaggi per 6 cicli totali, oppure stesso regime terapeutico in associazione a bevacizumab 7,5 mg/kg ogni tre settimane, per una durata complessiva di 54 settimane. La mediana di PFS era di 17,3 mesi nelle pazienti trattate con la sola chemioterapia e di 19 mesi nel grup-

po trattato con bevacizumab + chemioterapia; l'effetto del bevacizumab variava col tempo, e la più ampia differenza tra i due bracci si aveva al 12° mese. In questa popolazione non sono state ravvisate particolari differenze nei due gruppi in termini di sopravvivenza globale (OS).

L'analisi di sottogruppo riguardante le pazienti con malattia in stadio più avanzato, considerate ad alto rischio (stadio III sec. FIGO con residuo di malattia >1 cm o IV sec. FIGO non operate), mostrava un vantaggio in termini di PFS più ampio rispetto alla popolazione generale (10,5 mesi nel braccio con la sola chemioterapia, 15,9 mesi nel braccio col bevacizumab) (Figura 2). In questo *setting* inoltre, il bevacizumab conferiva un beneficio anche in termini di OS, con un vantaggio di circa 9,5 mesi nel gruppo trattato con chemioterapia standard + bevacizumab (3).

### 3.2.2 Bevacizumab nelle recidive di carcinoma ovarico

In questo ambito, di fondamentale importanza sono gli studi OCEANS (4) e AURELIA (5):

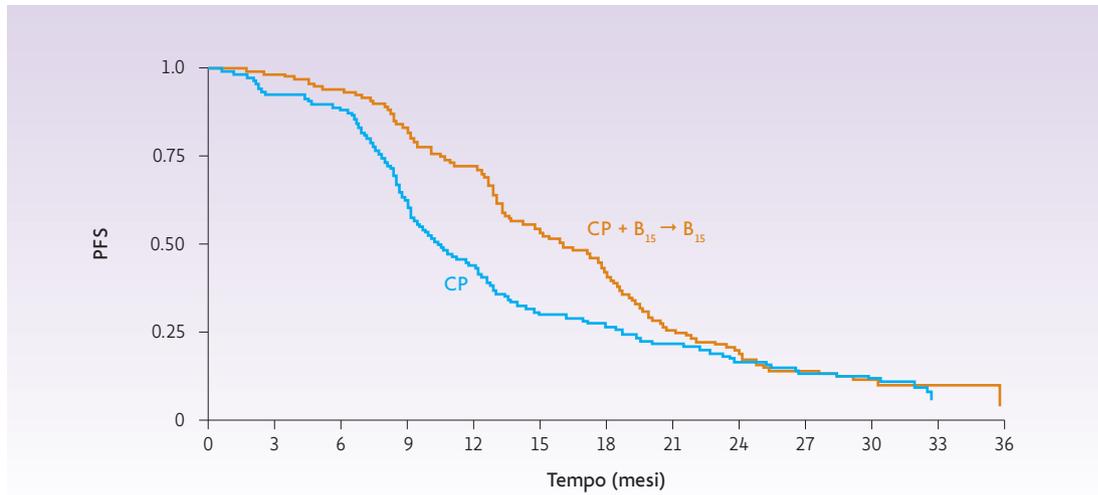


Figura 2 PFS nel sottogruppo di pazienti con malattia ad alto rischio nello Studio ICON-7  
Mod. da (2).

nel primo, 484 pazienti affette da carcinoma ovarico platino-sensibile venivano randomizzate a ricevere chemioterapia con carboplatino AUC 4 e gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> gg 1-8 + placebo, o la medesima chemioterapia + bevacizumab trisettimanale, proseguito fino a progressione o importante tossicità. Anche in questo caso la PFS costituiva l'*endpoint* primario, mentre OS e il tasso di risposta globale

(ORR) erano *endpoint* secondari. Lo studio ha dimostrato un notevole vantaggio in termini di PFS nel gruppo trattato con chemioterapia + bevacizumab (circa 4 mesi) (Figura 3); tale vantaggio si manteneva in tutte le analisi per sottogruppo. Anche l'ORR era più alto nei pazienti che avevano ricevuto bevacizumab (79%), rispetto a coloro che avevano ricevuto placebo (59%).

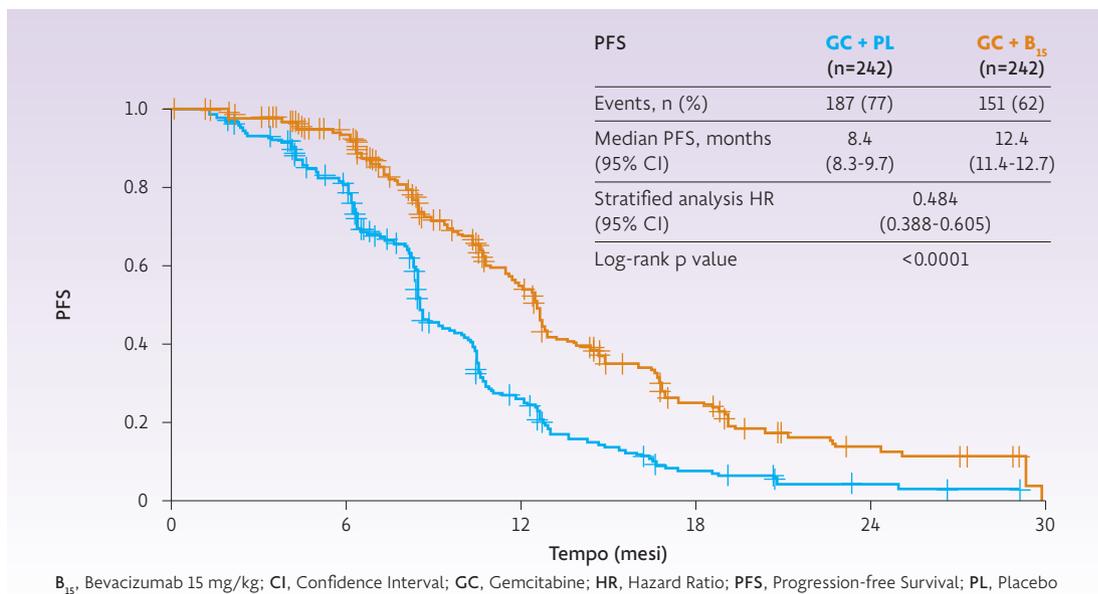


Figura 3 PFS nello Studio OCEANS  
Mod. da (4).

Infine l'AURELIA si propone il compito più ambizioso: stabilire efficacia e tolleranza della chemioterapia con o senza bevacizumab nelle pazienti con malattia platino-resistente. Prima della randomizzazione, in questo caso il clinico sceglieva una tra le seguenti opzioni terapeutiche: paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> 1-8-15-22 q28, topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> o doxorubicina liposomiale 40 mg/m<sup>2</sup>. Le pazienti venivano in seguito randomizzate a ricevere sola chemioterapia oppure chemioterapia + bevacizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane o 15 mg/kg ogni 3 settimane (a seconda dello schema terapeutico prescelto). In questo caso l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia raddoppiava la PFS (3,4 mesi con la sola chemioterapia, 6,7 mesi con chemioterapia + bevacizumab) (**Figura 4**).

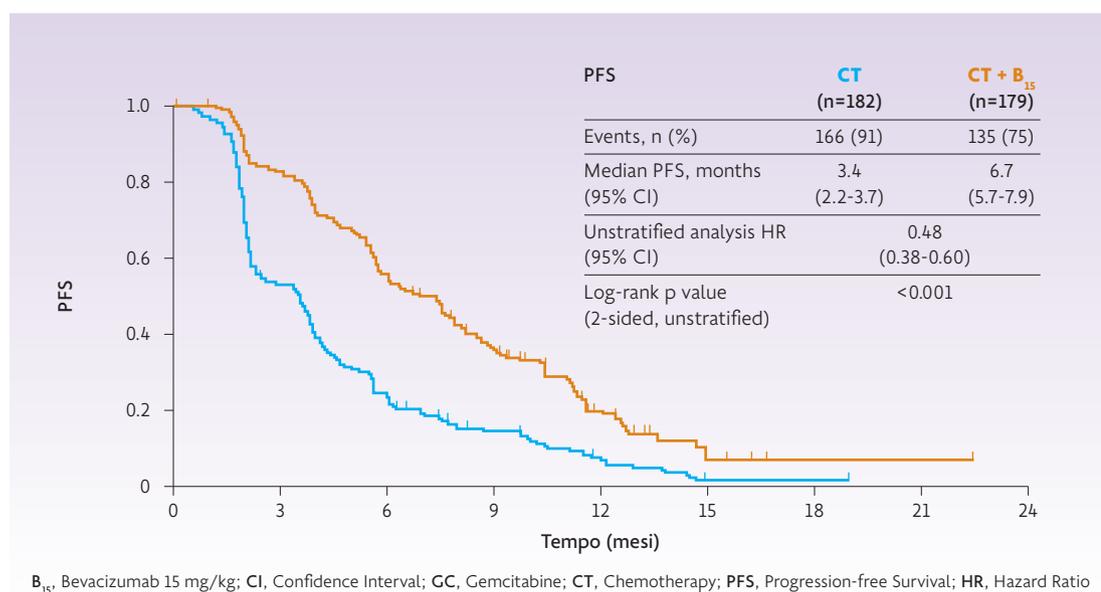
### 3.2.3 Bevacizumab e chirurgia

L'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia in neoadiuvante, rispetto alla sola chemioterapia, fornisce un vantaggio in termini di *clinical response rate* (CRR) nello studio francese di fase II ANTHALYA (6), dove peraltro l'incidenza di eventi avversi di rilevanza chirurgica (rallentamento nella guarigione delle ferite chirurgiche,

fistole, addominalgia), non era marcatamente diversa nei due gruppi di pazienti. Un'analisi per sottogruppo dello studio di fase 4 MITO 16A (7), ha valutato l'*outcome* delle pazienti trattate in prima linea con carboplatino, paclitaxel e bevacizumab (CBP). Tra tutte le pazienti arruolate (n= 400), 79 furono sottoposte a chirurgia d'intervallo dopo terapia neoadiuvante; in media prima della chirurgia le pazienti avevano ricevuto 3 cicli di chemioterapia e 3 di bevacizumab. I risultati sono incoraggianti sia per quanto riguarda la qualità dell'intervento chirurgico, sia per il profilo di tolleranza: infatti, dopo la chirurgia nell'85% dei casi si è ottenuto un residuo macroscopico di malattia ≤ 1 cm; in secondo luogo, le complicanze più frequenti (4%) sono state febbre e anemia con necessità di trasfusioni; eventi avversi quali fistole e deiscenza della ferita chirurgica si sono avute nell'1,3% e 2,7% dei casi, rispettivamente. Non si sono registrati casi di morte post-intervento.

### 3.2.4 Qualità di vita

Nell'ICON-7 a 54 settimane una migliore qualità di vita si è avuta nelle pazienti trattate



**Figura 4** PFS nello Studio AURELIA.  
Mod. da (5).

con chemioterapia standard con una piccola, ma statisticamente significativa, differenza rispetto al gruppo trattato con bevacizumab.

Il motivo di questo risultato è stato oggetto di numerosi dibattiti: le due ipotesi più accreditate riguardavano la tossicità riportata durante il trattamento con bevacizumab o il disagio provocato dal prosieguo della terapia. Per dirimere il dubbio sono stati presi in considerazione i dati sulla qualità di vita del GOG-218, studio a doppio cieco, in cui veniva somministrata una dose di bevacizumab doppia rispetto a quella dell'ICON-7; coloro che non ricevevano bevacizumab venivano trattati con placebo, per cui la durata complessiva del trattamento era simile nei due gruppi. Inoltre, il questionario somministrato alle pazienti era diverso. Le differenze tra i due gruppi in termini di qualità di vita non raggiungevano la significatività statistica o comunque mai un livello che imponeva un cambio di strategia terapeutica. I diversi risultati ottenuti nei due studi potrebbero essere

attribuiti al diverso metodo di raccolta dei dati o all'uso del placebo nel GOG-218. È quindi verosimile che il calo nella qualità di vita, avutosi nel braccio sperimentale dell'ICON-7 sia dovuto, più che a una questione relativa alla tossicità, al disagio nelle pazienti provocato dal prolungarsi del trattamento terapeutico (8, 9).

## Conclusioni

*Il bevacizumab in combinazione alla chemioterapia costituisce indubbiamente una risorsa terapeutica molto valida sia in terapia d'attacco sia nelle recidive di carcinoma ovarico. Tuttavia, numerosi punti interrogativi aspettano d'essere risolti, come ad esempio il ruolo del bevacizumab nelle pazienti che lo avevano già ricevuto nella terapia front-line, oppure l'uso di tale farmaco nel setting neoadiuvante. Inoltre, all'orizzonte altre alternative terapeutiche meritano d'essere considerate, soprattutto in relazione al diverso profilo di tossicità.*

## 3.3 Critica metodologica

### 3.3.1 Bevacizumab nella terapia *front line*

I due studi cardine che hanno portato all'approvazione di bevacizumab nella prima linea del tumore ovarico (GOG-218 e ICON-7) includono una popolazione di pazienti che per la maggior parte presenta un residuo di malattia o un grosso carico di malattia (1, 2).

Nel dettaglio, nello Studio GOG-218 il 40% delle pazienti arruolate presentava uno stadio III di malattia con residuo tumorale >1 cm e circa il 26% presentava uno stadio IV di malattia.

Lo Studio ICON-7 includeva anche pazienti in stadio precoce di malattia; gli stadi avanzati, ossia pazienti con grosso carico di malattia (stadio III con residuo >1 cm, stadio III inoperabile e stadio IV), costituivano comunque la maggior parte delle pazienti inserite (70% in stadio III-IV e il 26% presentava residuo di malattia >1 cm).

Lo Studio OCEANS (4), che ha valutato l'aggiunta del bevacizumab al trattamento con carboplatino e gemcitabina nella recidiva platinio-sensibile, ha incluso pazienti con carico di malattia variabile ma verosimilmente importante (il 90% delle pazienti non era stata sottoposta a chirurgia citoreducente della recidiva) e il beneficio si è dimostrato sovrapponibile sia nelle lesioni piccole che nelle lesioni di maggiori dimensioni (PFS valutata in rapporto alle dimensioni delle lesioni target dicotomizzate in > o < alla mediana).

Possiamo concludere che la popolazione in

studio con residuo di malattia e/o malattia avanzata era ben rappresentata negli studi più importanti che hanno portato alla registrazione del bevacizumab nelle indicazioni di I e II linea.

Tutti e tre questi studi sono positivi poiché dimostrano, nel braccio che prevedeva l'utilizzo di bevacizumab, un beneficio in PFS che costituiva l'*endpoint* primario. Il vantaggio dimostrato in PFS non si è evidenziato in termini di OS.

È utile specificare però che nell'ambito dello Studio ICON-7 un'analisi esplorativa ha dimostrato un vantaggio in OS più marcato (p per interazione = 0,011) proprio nel sottogruppo di pazienti con maggior carico di malattia (stadio III citoreducente in modo non ottimale e stadio IV). In questo sottogruppo (definito come "ad alto rischio di progressione") l'OS mediana nelle pazienti trattate con bevacizumab era risultata di 36,6 mesi rispetto a 28,8 mesi nel braccio standard (HR: 0,64, 95% CI= 0,48-0,85).

Seppur con i limiti di un'analisi *post-hoc* (comunque pre-pianificata), questo dato rafforza ulteriormente la positività del risultato ottenuto in PFS e conferma il beneficio dell'aggiunta di bevacizumab soprattutto nel gruppo di pazienti con maggior residuo di malattia.

L'OS è un *endpoint* difficile da raggiungere poiché richiede tempo (lungo *follow-up*) e può essere influenzato dalle terapie somministrate dopo la progressione nonché da eventi non le-

gati alla malattia. La PFS è generalmente considerata un *endpoint* surrogato poiché non risente della *Survival Post-Progression* (SPP) né del *crossover* né degli eventi non legati alla malattia. L'*Ovarian Cancer Consensus Conference* di Tokyo (OCCC, **Tabella 1**) sul carcinoma ovarico del 2015 ha ribadito la difficoltà dei *trial* clinici di dimostrare un vantaggio in OS poiché molte pazienti beneficiano delle terapie somministrate dopo la progressione, del *crossover* e del miglioramento delle terapie di supporto e i numeri richiesti per dimostrare tale beneficio sarebbero difficili da raggiungere dagli studi clinici comunemente condotti (10).

La *Consensus Conference* ha così stabilito che:

- nei *trial* clinici di neoplasia ovarica in cui sia attesa una OS >12 mesi, la PFS può essere un *endpoint* surrogato qualora sostenuto anche da ulteriori misure di beneficio (come il tempo al successivo avvio di terapia o morte oppure la qualità di vita espressa in *Patient Reported Outcomes*, PROs).
- nei *trial* clinici in cui ci si attenda una OS <12 mesi, il miglior indicatore rimane l'OS poiché la SPP impatta in minor misura.

Nella *review* pubblicata su *Cancer* nel 2015 da Matulonis et al. (11) viene fatta un'analisi approfondita della relazione tra PFS e OS nei *trial* di carcinoma ovarico.

Gli autori sottolineano come, nell'ambito del carcinoma ovarico platino-sensibile, la SPP possa essere particolarmente prolungata per il beneficio atteso dal *rechallenge* con schemi a base di platino. Di conseguenza il divario tra

PFS e OS può ulteriormente aprirsi e la variabilità delle decisioni riguardo le linee di terapia post-progressione potrebbe diluire le differenze tra due bracci di trattamento in termini di OS.

Diventa allora utile la ricerca di *endpoint* clinici intermedi che siano surrogati dell'OS, fra questi il *Time to Second Subsequent Therapy* (TSST) e la PFS2 (tempo alla seconda progressione). Il TSST può essere considerato un *endpoint* più affidabile rispetto al PFS2: il TSST riflette il momento in cui la paziente necessita di avviare il successivo trattamento mentre la PFS2 si basa sul *timing* della rivalutazione radiologica dopo la progressione e inevitabilmente è gravato da tale *bias* poiché risente di una tempistica che può non essere dettata da necessità cliniche bensì organizzative. D'altro canto, nonostante il TSST sia più significativo dal punto di vista clinico, al tempo stesso può variare a causa delle condizioni cliniche delle pazienti e da una serie di variabili che portano l'oncologo a posticipare o ad avviare la ripresa del trattamento. Probabilmente, laddove sia attesa una OS >12 mesi, la valutazione sia del TSST che del PFS2 possono dare una valutazione più completa dell'efficacia del trattamento.

### 3.3.2 Bevacizumab nelle recidive di carcinoma ovarico

Lo Studio OCEANS ha dimostrato un vantaggio in PFS nella popolazione analizzata. Il

**Tabella 1 - Endpoints per i trial clinici nel carcinoma ovarico recidivante**

1. PFS is an acceptable primary endpoint in recurrent ovarian cancer trials only if supported by additional endpoints. PFS alone is not acceptable endpoint.
2. In cohorts with expected median OS of > 12 months, OS is heavily dependent on subsequent therapy. Hence in this cohort, PFS supported TSST (defined as time to second subsequent therapy) and PROs are the preferred endpoints.
3. In cohorts with expected median OS < or = 12 months, the preferable endpoint is OS. Progression-free survival is an acceptable primary endpoint only if supported by PROs or additional endpoints such as TUDD (time until definitive deterioration).
4. Context-specific PROs should be selected to support the study objectives. This would include incorporating appropriate instruments and a pre-defined statistical analysis plan. PRO collection should have relevant duration of interval between measurements and be continued until TSST. Specific measures to avoid and deal with missing data should be defined.
5. Analysis and sample size calculations should account for cross over when OS is a primary endpoint. If estimated OS is long (e.g. > 3 years), planned cross over may be helpful to avoid informative censoring (in the absence of placebo).

Mod. da (10).

dato non è corroborato da una valutazione dei PROs o di SPP. Alla luce dei dati della recente OCCC, il risultato dovrebbe essere rafforzato da questi dati.

Lo Studio AURELIA (5) presenta la peculiarità di avere come braccio standard la terapia scelta dallo sperimentatore. Questa caratteristica può rendere il risultato dello studio più aderente alla pratica clinica (la cosiddetta *real life*) ma può rendere più debole il risultato qualora la *physician choice* porti a un sotto-trattamento del paziente. Nello Studio AURELIA l'aggiunta di bevacizumab riguardava tutti i bracci di trattamento portando a un'equa distribuzione dei risultati. In considerazione di ciò, possiamo considerare lo studio nella sua peculiarità come uno studio rafforzativo del ruolo di bevacizumab anche nelle pazienti con malattia non più platino-sensibile.

### 3.3.3 Mutazione di BRCA

La paziente oggetto del caso clinico presenta una mutazione di BRCA. Ad oggi gli studi che hanno valutato la mutazione di BRCA sono essenzialmente gli studi di PARP-inibitori (olaparib, niraparib, ecc.) e sono in corso i *trial* di combinazione di PARP-inibitori e bevacizumab mentre tale popolazione non è stata studiata nell'ambito degli studi già

pubblicati con bevacizumab.

Sarebbe interessante estrapolare tali dati e valutare il potenziale diverso impatto dell'an-tiagiogenetico sulle cellule BRCA mutate.

### 3.3.4 Qualità di vita

La criticità che emerge dagli studi GOG-218 e ICON-7 è legata al fatto che sono stati utilizzati dei questionari diversi per l'analisi di qualità di vita, a *time-point* diversi nonché all'uso del placebo nel GOG-218.

La 5° *Consensus Conference* sul carcinoma ovarico ha ribadito che i PROs permettono di chiarire l'impatto del trattamento sul paziente in modo migliore rispetto alle tossicità raccolte dal clinico utilizzando i CTCAE. Sarebbe auspicabile utilizzare dei PROs specifici per il contesto clinico e la raccolta dei dati dovrebbe essere standardizzata il più possibile. Per quantificare il beneficio, gli studi clinici dovrebbero pre-definire i PROs e l'analisi statistica per valutarli e si dovrebbe assicurare la raccolta dei dati per un tempo appropriato (generalmente fino ad avvio di trattamenti successivi alla progressione). Per questi motivi, lo strumento per valutare i PROs è un punto critico e sono in corso studi per validarne uno da utilizzare nell'ambito della neoplasia ovarica.

## Referenze

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Gynecologic Oncology Group, 2011. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-2483.
2. 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.
3. 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 III randomized trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928-936.
4. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039-2045.
5. Pujade-Lauraine E, Hilpert H, Webwer B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1302-1308.
6. Rouzier R, Gouy S, Selle F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133-142.
7. Daniele G, Lorusso D, Scambia G, et al. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CBP): A Subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. *Gynecol Oncol* 2016; 144: 256-259.
8. Canevari S, Raspagliesi F, Lorusso D. Bevacizumab treatment and quality of life in advanced ovarian cancer. *Future Oncol* 2013; 9: 951-954.
9. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 236-243.
10. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. 5th Ovarian Cancer Consensus conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017; 28: 727-732.
11. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann J. Intermediate Clinical Endpoints: a bridge between PFS and OS in Ovarian Cancer Trials. *Cancer* 2015; 121: 1737-1746.





Collana:  
Il trattamento del carcinoma ovarico con bevacizumab

- Pubblicati:
1. La terapia di prima linea
  2. Sicurezza e tollerabilità
  3. L'algoritmo di trattamento