



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche
Direttore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Direttore: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**Profilo di sicurezza delle terapie di mantenimento
nel setting di prima linea del tumore ovarico**

Relatore: Prof.ssa Gaia Griguolo
Correlatore: Dott.ssa Giulia Tasca

Laureanda: Anna Crosara

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

SOMMARIO

ABSTRACT	1
CAPITOLO 1: Introduzione	5
1.1. Il carcinoma ovarico: epidemiologia e fattori di rischio.....	5
1.2. Classificazione.....	6
1.2.1. Classificazione istologica	7
1.2.2. Classificazione patogenetica.....	8
1.3. Clinica e inquadramento diagnostico	9
1.4. Stadiazione.....	11
1.5. Trattamento.....	13
1.5.1. Trattamento chirurgico	13
1.5.2. Terapia medica di prima linea	15
1.5.3. Terapia di mantenimento	15
1.5.3.1. PARP inibitori	16
1.5.3.1.1. Olaparib	18
1.5.3.1.2. Niraparib	22
1.5.3.2. Bevacizumab	25
1.5.3.3. Olaparib-Bevacizumab	27
1.5.4. Terapia della recidiva	29
CAPITOLO 2: Scopo dello studio.....	32
CAPITOLO 3: Materiali e metodi.....	33
CAPITOLO 4: Risultati.....	36
4.1. Caratteristiche della popolazione oggetto di studio.....	36
4.2. Dati relativi alla terapia di mantenimento di prima linea	41
4.3. Profilo di tossicità della terapia di mantenimento di prima linea	44

4.3.1. Incidenza delle reazioni avverse nell'intera popolazione e per tipologia di trattamento	44
4.3.2. Frequenza delle reazioni avverse per tipologia di trattamento	47
4.4. Discontinuazione del trattamento e riduzione di dose.....	51
CAPITOLO 5: Discussione e conclusioni.....	53
BIBLIOGRAFIA	64

ABSTRACT

Background

Il carcinoma ovarico è la neoplasia ginecologica con la più alta mortalità. La terapia standard prevede la citoreduzione chirurgica e la chemioterapia a base di platino. Nonostante ciò, oltre il 70% dei tumori ovarici in stadio avanzato è destinato a recidivare. Al fine di ritardare il più possibile la ripresa della malattia sono state recentemente introdotte le cosiddette terapie di mantenimento: al giorno d'oggi quelle approvate in Italia dopo la prima linea di chemioterapia sono gli inibitori di PARP Olaparib e Niraparib e l'inibitore dell'angiogenesi Bevacizumab, somministrati in monoterapia oppure in associazione. In particolare, Olaparib è indicato nelle pazienti con neoplasie con mutazione dei geni BRCA, mentre Niraparib viene impiegato anche nelle donne wild-type per tale alterazione genetica. Bevacizumab è indicato nelle pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico avanzato indipendentemente dallo stato BRCA, mentre la combinazione di Olaparib e Bevacizumab ha dimostrato di essere efficace in donne il cui tumore presenti un deficit del processo di riparazione per ricombinazione omologa (HRD).

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è valutare il profilo di sicurezza degli inibitori di PARP Olaparib e Niraparib, di Bevacizumab e dell'associazione Olaparib-Bevacizumab in una coorte retrospettiva di pazienti trattate da pratica clinica presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) e confrontarlo con quello descritto negli studi clinici che hanno portato all'approvazione di tali farmaci.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo in cui sono state incluse 72 pazienti sottoposte a terapia di mantenimento in prima linea da pratica clinica presso lo IOV dal Febbraio 2018 all'Agosto 2023. Di queste, 20 donne sono state trattate con Olaparib, 33 con Niraparib, 12 con Bevacizumab e 7 con la combinazione Olaparib-Bevacizumab. Sono state valutate le reazioni avverse

(AEs) comparse nel periodo di studio considerato e le eventuali discontinuazioni del trattamento e riduzioni della dose somministrata.

Risultati

Nelle pazienti in terapia con gli inibitori di PARP Olaparib e Niraparib, l'AE più frequente è stato l'anemia (52.8%), seguito dalla nausea (50.9%) e dalla trombocitopenia (37.7%). Tra le donne trattate con Bevacizumab, gli AEs più comuni sono stati l'ipertensione (66.7%) e l'astenia (16.7%). Nelle pazienti in terapia con l'associazione Olaparib-Bevacizumab, l'AE più frequente è stato la nausea (57.1%), seguito dall'astenia e dall'ipertensione (42.9%).

Tra le donne trattate con gli inibitori di PARP, il 5.7% ha richiesto la discontinuazione del trattamento e il 56.6% la riduzione della dose somministrata. La discontinuazione del trattamento è stata richiesta dal 16.7% delle pazienti in terapia con Bevacizumab. Tra le donne trattate con Olaparib-Bevacizumab, il 14.3% ha richiesto la discontinuazione del trattamento e il 71.4% la riduzione della dose somministrata.

Conclusioni

Lo studio ha confermato l'efficacia e la sicurezza degli inibitori di PARP Olaparib e Niraparib, di Bevacizumab e della combinazione Olaparib-Bevacizumab come terapie di mantenimento in prima linea del carcinoma ovarico evidenziando, anche in una popolazione real-life, risultati simili, se non migliori, a quelli degli studi clinici in termini di profilo di tossicità.

ABSTRACT

Background

Ovarian carcinoma is the gynecological cancer with the highest mortality rate. The standard therapy involves surgical cytoreduction and platinum-based chemotherapy. Despite this, more than 70% of advanced-stage ovarian cancers will finally relapse. In order to reduce and delay recurrence of the disease as much as possible, maintenance therapies after first-line treatment have recently been introduced. Currently approved in Italy after the first line of chemotherapy are the PARP inhibitors Olaparib and Niraparib, and the angiogenesis inhibitor Bevacizumab, administered either as monotherapy or in combination. Specifically, Olaparib is indicated for patients with tumors with BRCA mutations, while Niraparib can be used in women whose tumors do not have this genetic alteration. Bevacizumab is indicated for patients diagnosed with advanced ovarian carcinoma independently from BRCA status, while the combination of Olaparib and Bevacizumab has shown to be active in women whose tumor exhibits a deficiency in the homologous recombination repair process (HRD).

Aim

The aim of this study is to assess the safety profile of PARP inhibitors Olaparib and Niraparib, Bevacizumab, and the combination Olaparib-Bevacizumab in a retrospective cohort of patients treated by clinical practice at the Veneto Oncology Institute (IOV) and compare it with the profiles described in the clinical studies that led to the approval of these therapies.

Materials and methods

The following retrospective observational study includes 72 patients undergoing first-line maintenance therapy as by clinical practice at IOV from February 2018 to August 2023. Of these, 20 women were treated with Olaparib, 33 with Niraparib, 12 with Bevacizumab, and 7 with the combination Olaparib-Bevacizumab. Adverse reactions (AEs) that occurred during the study period were evaluated, along with any treatment discontinuations and reductions in the administered dose.

Results

In patients receiving PARP inhibitors Olaparib and Niraparib, the most frequent AE was anemia (52.8%), followed by nausea (50.9%) and thrombocytopenia (37.7%). Among women treated with Bevacizumab, the most common AEs were hypertension (66.7%) and asthenia (16.7%). In patients treated with the combination Olaparib-Bevacizumab, the most frequent AE was nausea (57.1%), followed by asthenia and hypertension (42.9%). Among women treated with PARP inhibitors, 5.7% required treatment discontinuation, and 56.6% required a reduction in the administered dose. Treatment discontinuation was required by 16.7% of patients treated with Bevacizumab. Among women treated with Olaparib-Bevacizumab, 14.3% required treatment discontinuation, and 71.4% required a reduction in the administered dose.

Conclusions

The study confirmed the efficacy and safety of PARP inhibitors Olaparib and Niraparib, Bevacizumab, and the combination Olaparib-Bevacizumab as first-line maintenance therapies for ovarian carcinoma. It highlighted, even in a real-life population, results similar to, if not better than, those reported in clinical studies in terms of toxicity profile.

CAPITOLO 1: Introduzione

1.1. Il carcinoma ovarico: epidemiologia e fattori di rischio

Il carcinoma ovarico occupa nel mondo il settimo posto per incidenza e l'ottavo per mortalità tra tutti i tumori nelle donne. Esso è raro al di sotto dei 40 anni: il rischio, infatti, aumenta con l'età, raggiungendo un picco tra i 50 e i 70 anni (1).

Nel 2020 sono stati registrati a livello globale 313.959 nuovi casi di carcinoma ovarico e 207.252 morti per questa neoplasia. Nella popolazione generale la possibilità di sviluppare tale tumore nell'arco della vita è pari a 1/82 donne (2).

L'incidenza del carcinoma ovarico varia nelle diverse aree geografiche, essendo più alta nei paesi economicamente avanzati e minore nei paesi in via di sviluppo. Si passa, infatti, da 15 nuovi casi all'anno per 100.000 donne in Europa e nel Nord America, a meno di 2 nuovi casi all'anno per 100.000 donne in Africa e nei paesi asiatici (3).

Nonostante rappresenti solo il 3% dei tumori femminili, il carcinoma ovarico è ad oggi la neoplasia ginecologica con la più alta mortalità. La sopravvivenza a 5 anni, infatti, è inferiore al 45% (1). Questo dato deriva dal fatto che la maggior parte delle neoplasie ovariche viene diagnosticata in stadio avanzato (51% in stadio FIGO III e 29% in stadio FIGO IV) (4). Presenta un'evoluzione e crescita subdola, dando segno di sé solo in fase avanzata; viene definito per questo "killer silenzioso". La sintomatologia è spesso del tutto aspecifica e tardiva. A ciò, si aggiunge la difficoltà nell'identificare un sistema di screening della popolazione generale sufficientemente sensibile e specifico da permettere una diagnosi precoce di questa malattia. Lo studio UKCTOCS ha dimostrato come il dosaggio dei livelli di CA-125 e l'ecografia transvaginale siano in grado di ridurre il numero delle diagnosi in stadio FIGO III e IV, ma non di diminuire la mortalità legata a tale neoplasia (5,6). Sono stati descritti diversi fattori di rischio correlati al carcinoma ovarico, i quali possono essere suddivisi in genetici, familiari, endocrini e ambientali (3).

Solo il 5-10% dei tumori ovarici ha un'origine familiare. Sebbene questa percentuale sia bassa, è risaputo che una storia familiare positiva in un parente di primo grado triplica il rischio di insorgenza di tale neoplasia (4). In questo contesto

giocano un ruolo fondamentale i geni BRCA (Breast Cancer Related Antigen). Le donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 presentano un rischio elevato nell'arco della vita di sviluppare un carcinoma ovarico, del 39-46% e del 12-20% rispettivamente (7). È essenziale individuare le pazienti con tali mutazioni, al fine di impostare programmi di sorveglianza e prevenzione primaria che consentano di ridurre il rischio di insorgenza di questa malattia. Attualmente la strategia utilizzata per la prevenzione del tumore ovarico nelle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 è la salpingooforectomia bilaterale tra i 35 e i 40 anni di età (8).

Per quanto riguarda i fattori endocrini, un aumentato rischio di carcinoma ovarico è stato osservato nelle pazienti con un numero maggiore di cicli ovulatori, come accade in caso di menarca precoce o di menopausa tardiva. Questa condizione, incrementando il numero delle divisioni cellulari, predispone allo sviluppo di neoplasie maligne. Anche la terapia ormonale sostitutiva in menopausa sembra aumentare l'incidenza del tumore ovarico, aumentando anche in questo caso l'esposizione ormonale delle donne. Al contrario la gravidanza, l'allattamento al seno e l'uso di contraccettivi orali hanno dimostrato un effetto protettivo nei confronti di questa neoplasia (4,9).

Esiste anche un'associazione tra l'insorgenza del carcinoma ovarico e numerosi fattori ambientali, tra questi l'alimentazione riveste un ruolo di primaria importanza. Vi è un rischio aumentato nelle donne che consumano grandi quantità di carni rosse, mentre diminuisce in quelle che seguono una dieta ricca di acidi grassi polinsaturi omega-3 (10).

1.2. Classificazione

In base al tipo cellulare da cui hanno origine, le neoplasie ovariche vengono suddivise in tre categorie: i tumori epiteliali, i tumori germinali e i tumori stromali e dei cordoni sessuali. La variante epiteliale rappresenta oltre il 90% dei carcinomi ovarici, mentre il restante 10% è costituito in misura variabile dalla tipologia germinale (3-5%) e da quella stromale e dei cordoni sessuali (2-3%) (11).

Attualmente si considerano due principali classificazioni delle neoplasie ovariche epiteliali: quella istologica, adottata dalla WHO (World Health Organization) nel 2014, e quella patogenetica, proposta da Kurman et al. nel 2004.

1.2.1. Classificazione istologica

A seconda dell'istologia, dell'immunoistochimica e della genetica, sono stati identificati cinque gruppi di tumori ovarici, ciascuno dei quali viene ulteriormente distinto in benigno, borderline o maligno sulla base degli aspetti architetturali, delle caratteristiche nucleari e della presenza o assenza di invasione stromale (3).

Il carcinoma sieroso di alto grado è la variante istologica prevalente (70%). Il più delle volte viene riscontrato in stadio avanzato: raramente, infatti, la neoplasia si presenta confinata all'ovaio al momento della diagnosi. La maggior parte di questi tumori immunoreagisce per p53, BRCA1, WT1, p16 e per i recettori degli estrogeni. Possiede un alto indice di proliferazione, come testimoniato dall'espressione aumentata del Ki-67 a livello nucleare. Dal punto di vista genetico il carcinoma sieroso di alto grado presenta mutazioni a carico dei geni TP53 e BRCA1 e 2, i quali risultano coinvolti nel 96% e nel 22% dei casi rispettivamente e conferiscono alla neoplasia un'elevata instabilità cromosomica (12,13).

Il carcinoma sieroso di basso grado rende conto di meno del 5% di tutti i tumori ovarici (12). Il basso indice di proliferazione è un parametro essenziale per distinguere questa neoplasia dalla sua controparte di alto grado. Il Ki-67, infatti, è del 2.5% nei tumori di basso grado contro il 22% rilevato nei tumori di alto grado (3). A livello molecolare il carcinoma sieroso di basso grado si associa a mutazioni di BRAF e KRAS in circa la metà dei casi, mentre raramente presenta alterazioni a carico di TP53 (12).

Il carcinoma endometrioidale è responsabile del 10% delle neoplasie ovariche. È tipico delle donne in età perimenopausale nelle quali viene spesso diagnosticato in fase precoce. Nel 42% dei casi questo tumore si associa a focolai di endometriosi ovarica o pelvica e talvolta coesiste con il carcinoma

endometriale, suggerendo la presenza di fattori di rischio comuni tra le due malattie. All'immunoistochimica si evidenzia una positività per vimentina, CK7, EMA e per i recettori degli estrogeni e del progesterone. Sotto il profilo genetico, invece, sono frequenti l'inattivazione dell'oncosoppressore PTEN e la mutazione del gene ARID1A (12,13). Nel 12-19% dei casi il carcinoma endometriode può associarsi a instabilità dei microsatelliti (3).

Anche per il carcinoma a cellule chiare, che rappresenta il 10% dei tumori ovarici, è stata dimostrata una forte correlazione con l'endometriosi. Similmente al carcinoma endometriode, inoltre, è frequente il riscontro di mutazioni a carico di PTEN e ARID1A, oltre che di PIK3CA. Questa neoplasia non presenta anomalie di TP53 e BRCA, instabilità cromosomica o cariotipi complessi, tipici del carcinoma sieroso di alto grado (12,13).

Il carcinoma mucinoso è un istotipo raro (3%). La presenza di una massa di grandi dimensioni e l'unilateralità della neoplasia sono i parametri fondamentali per distinguere questo tumore da una metastasi ovarica di origine gastrointestinale, con la quale entra spesso in diagnosi differenziale. Dal punto di vista molecolare le principali alterazioni genetiche includono mutazioni di KRAS, rilevate nel 75% dei casi, e amplificazioni di HER2, meno frequenti (12).

1.2.2. Classificazione patogenetica

Nel tentativo di correlare la classificazione istologica con le più recenti scoperte molecolari, Kurman et al. elaborarono un modello di carcinogenesi ovarica che suddivide le neoplasie epiteliali in due tipologie, I e II (14).

I tumori di tipo I sono responsabili del 10% dei decessi per cancro ovarico e comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, quello endometriode, il carcinoma a cellule chiare e quello mucinoso. Si tratta di neoplasie di grandi dimensioni e unilaterali che, a eccezione della variante a cellule chiare, sono considerate di basso grado. Tendono, quindi, ad avere un decorso indolente e una prognosi favorevole. Dal punto di vista molecolare i tumori di tipo I presentano una relativa stabilità cromosomica e mutazioni riguardanti i geni

BRAF, KRAS, PTEN e ARIDIA. È risaputo che queste neoplasie si sviluppano da tumori borderline a partenza dall'ovaio (15).

I tumori di tipo II, che sono la causa del restante 90% dei decessi per cancro ovarico, sono rappresentati dai tumori di alto grado ad istologia endometrioidica e, soprattutto, sierosa. Nella maggior parte dei casi si presentano in stadio avanzato, essendo aggressive e a progressione rapida. Sotto il profilo genetico i tumori di tipo II sono caratterizzati da un'elevata instabilità cromosomica, determinata dalla mutazione del gene TP53 e dal deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa fondamentali per la riparazione del DNA. Recentemente è stato dimostrato che i precursori di queste neoplasie sono carcinomi intraepiteliali della tuba di Falloppio, localizzati a livello della fimbria e definiti STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas) (15).

1.3. Clinica e inquadramento diagnostico

La diagnosi di carcinoma ovarico avviene solitamente tramite la palpazione di una massa annessiale fissa, solida e irregolare durante un esame pelvico bi-manuale. Se il tumore si trova ancora in uno stadio precoce, tale reperto può essere del tutto occasionale. Al contrario, la diffusione della neoplasia nella cavità addominale si associa alla comparsa di una vasta gamma di sintomi, spesso vaghi e aspecifici tanto da non essere relati alla possibilità di tumore ovarico. Ecco perché la diagnosi giunge nella maggior parte dei casi tardivamente, quando lo stadio di malattia è già avanzato. I disturbi più comuni accusati dalle pazienti includono il dolore addominale e la distensione addominale. Urgenza minzionale o costipazione possono essere il risultato della compressione della vescica o del retto da parte del tumore. Sintomi gastrointestinali come nausea, anoressia, sazietà precoce e gonfiore addominale sono in genere correlati alla presenza di ascite e carcinosi peritoneale (16).

Le donne con una sospetta neoplasia ovarica devono essere sottoposte a un'ecografia transvaginale, la quale è in grado di differenziare le lesioni benigne da quelle maligne con una sensibilità e una specificità dell'86-94% e del 94-96% rispettivamente (17).

Un altro esame fondamentale per la diagnosi di carcinoma ovarico è la misurazione dei biomarcatori sierici, la quale risulta utile anche per il successivo follow-up. Il CA-125 è il marker più frequentemente dosato. Si presenta elevato in oltre l'80% dei tumori ovarici in generale, ma solo nel 50% di quelli in fase iniziale. Esso può aumentare anche in presenza di condizioni patologiche non maligne come l'endometriosi, i fibromi e la malattia infiammatoria pelvica, nonché di altre neoplasie quali il carcinoma dell'endometrio e quello del pancreas (17,18), pertanto è un elemento che va messo in relazione sempre alla precedente valutazione ecografica prima descritta. L'HE4, studiato attentamente negli ultimi anni, è elevato in circa 1/3 dei tumori ovarici che non esprimono il CA-125. Rispetto a quest'ultimo si dimostra più sensibile negli stadi precoci della malattia e raramente aumenta in caso di patologie ovariche benigne (17). Nonostante la loro specificità sia piuttosto alta, questi biomarcatori non sono molto sensibili. Per questo motivo è stato recentemente introdotto un indice, definito ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), che combina i valori di CA-125 e HE4 con altri parametri, come ad esempio lo stato menopausale, con l'obiettivo di migliorarne la sensibilità (19).

Per determinare con certezza la vera natura di una massa ovarica sospetta, tuttavia, è necessario analizzare un campione tissutale. Il modo più diffuso per ottenere tale campione è quello di prelevarlo durante l'intervento di laparoscopia diagnostica a cui le donne affette da carcinoma ovarico vengono generalmente sottoposte. In alternativa, specie nei casi in cui siano presenti delle lesioni a distanza facilmente raggiungibili, è possibile procedere con una biopsia per via percutanea. Il materiale prelevato viene poi inviato all'anatomopatologo, che lo esamina e pone la diagnosi definitiva (17).

Dopo questa prima fase diagnostica può essere indicata l'esecuzione di una TC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto, o eventualmente una RMN, al fine di valutare le caratteristiche del tumore primitivo, la sua estensione e l'eventuale presenza di metastasi a distanza sia in ambito linfonodale che a carico degli organi solidi. Queste informazioni possono essere utilizzate per la stadiazione della neoplasia e per determinarne la reseccabilità chirurgica. La PET è poco utile nella diagnosi iniziale, a causa della difficoltà nel rilevare la presenza di carcinosi

peritoneale miliariforme e dell'attività fisiologica di fondo dell'intestino e della vescica (20).

1.4. Stadiazione

La stadiazione del carcinoma ovarico è, oltre che radiologica, soprattutto chirurgica e viene svolta durante l'intervento di laparoscopia diagnostica con l'intento di valutare le dimensioni del tumore e la sua eventuale diffusione al di fuori del sito da cui ha avuto origine, oltre che la fattibilità di una sua resezione radicale. Essa rappresenta un momento molto importante per inquadrare i successivi passi terapeutici.

Secondo quanto previsto dalle linee guida della FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) del 2011, il cancro ovarico viene classificato in quattro stadi, che vanno dalla malattia circoscritta a un solo ovaio alla forma avanzata con presenza di metastasi in altri organi (2,21).

Nello stadio I il tumore è confinato alle ovaie o alle tube di Falloppio.

Stadio IA
Neoplasia limitata a un ovaio o una tuba, capsula integra, assenza di tumore sulla superficie ovarica o tubarica, assenza di cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale
Stadio IB
Neoplasia coinvolgente entrambe le ovaie o le tube, capsula integra, assenza di tumore sulla superficie ovarica o tubarica, assenza di cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale

Stadio IC

Neoplasia limitata a una o entrambe le ovaie o le tube con una delle seguenti caratteristiche:

- Rottura intraoperatoria della capsula (IC1)
- Rottura preoperatoria della capsula o presenza di tumore sulla superficie ovarica o tubarica (IC2)
- Presenza di cellule maligne nell'ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale (IC3)

Nello stadio II il tumore che origina dalle ovaie o dalle tube di Falloppio è esteso alla pelvi. In alternativa si tratta di una neoplasia peritoneale primitiva.

Stadio IIA

Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube

Stadio IIB

Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali

Nello stadio III il tumore mostra una diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo extrapelvico e/o sono presenti metastasi ai linfonodi retroperitoneali.

Stadio IIIA

Linfonodi retroperitoneali positivi e/o metastasi peritoneali extrapelviche microscopiche:

- Solo linfonodi retroperitoneali positivi (IIIA1):
 - Metastasi di diametro massimo fino a 10 mm (IIIA1i)
 - Metastasi di diametro massimo superiore a 10 mm (IIIA1ii)
- Metastasi peritoneali extrapelviche microscopiche, con o senza linfonodi retroperitoneali positivi (IIIA2)

Stadio IIIB

Metastasi peritoneali extrapelviche macroscopiche di diametro massimo fino a 2 cm, con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

Stadio IIIC

Metastasi peritoneali extrapelviche macroscopiche di diametro massimo superiore a 2 cm, con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

Lo stadio IV si caratterizza per la comparsa di metastasi a distanza.

Stadio IVA

Versamento pleurico con citologia positiva
--

Stadio IVB

Metastasi parenchimali al fegato, alla milza e/o ad altri organi extraaddominali
--

Lo stadio del tumore al momento della diagnosi rappresenta uno dei principali fattori prognostici. In particolare, se la neoplasia viene diagnosticata precocemente (stadio FIGO I) la sopravvivenza a 5 anni è del 90%, mentre la percentuale scende al 15-20% per tumori riscontrati in fase avanzata (stadio FIGO IV) (3).

1.5. Trattamento

Il trattamento del carcinoma ovarico si compone di una parte chirurgica e di una parte medica (3).

1.5.1. Trattamento chirurgico

Lo scopo della chirurgia nel carcinoma ovarico è l'asportazione radicale di tutta la malattia macroscopicamente visibile.

Nei tumori in fase iniziale (stadi FIGO I e II) la chirurgia, oltre che ad asportare completamente il tumore, ne fornisce un'adeguata stadiazione che possa orientare la prognosi e l'eventuale necessità di un trattamento chemioterapico (22). Le pazienti vengono sottoposte a washing peritoneale, isterectomia con salpingooforectomia bilaterale, omentectomia infracolica, biopsie multiple a livello del peritoneo, appendicectomia in caso di istologia mucinosa e linfadenectomia pelvica e paraaortica fino alle vene renali. Sebbene sia

preferibile un approccio di tipo laparotomico, in alcuni centri selezionati il trattamento chirurgico della malattia precoce può essere eseguito anche per via laparoscopica (22,23).

Qualora la neoplasia insorga in donne giovani e desiderose di una gravidanza, è possibile prendere in considerazione una chirurgia di risparmio della fertilità. Quest'ultima può essere effettuata in presenza di un tumore in stadio FIGO I con caratteristiche istologiche favorevoli (23).

Nei tumori in fase avanzata (stadi FIGO III e IV) la chirurgia richiede uno sforzo massimale: alle medesime procedure precedentemente descritte si associa l'asportazione di tutta la malattia visibile sulla superficie peritoneale e dei mesi ricorrendo a manovre di stripping peritoneale, splenectomia, stripping e resezione diaframmatici, epatici, intestinali o di qualsiasi altro organo addominale colpito dalla neoplasia. In una situazione di questo tipo la laparotomia è indispensabile, essendo necessari maggiori visibilità e spazio di manovra chirurgico (22).

Nel caso in cui non sia possibile ottenere una citoriduzione completa al primo intervento (PDS, Primary Debulking Surgery), per malattia non resecabile completamente o per scarse condizioni cliniche della paziente, si può ricorrere alla cosiddetta chirurgia di intervallo (IDS, Interval Debulking Surgery). Quest'ultima viene eseguita in genere dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante che ha lo scopo di ridurre le dimensioni della massa neoplastica in modo che il residuo di malattia possa essere poi asportato chirurgicamente in maniera radicale.

L'entità della malattia residua dopo la citoriduzione, primaria o di intervallo, influenza significativamente la prognosi delle pazienti con carcinoma ovarico. È stato dimostrato, infatti, come l'outcome delle pazienti sia influenzato in maniera importante dal residuo chirurgico di malattia. Infatti, la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) mediana in caso di debulking ottimale è di 54.6 mesi, mentre le donne con residuo tumorale microscopico <1 cm presentano una OS mediana di 25.8 mesi, che scende a 23.9 mesi nelle donne con malattia residua post-chirurgica >1 cm (24).

Da qui l'importanza di eseguire l'intervento chirurgico nel momento in cui la malattia risulta eradicabile completamente.

1.5.2. Terapia medica di prima linea

La chemioterapia adiuvante, fondamentale per il controllo della malattia micrometastatica, trova indicazione a seconda dello stadio di malattia e delle caratteristiche istopatologiche della stessa.

Negli stadi FIGO IA e IB di tumore ovarico ben differenziato, la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi. Non è stato dimostrato alcun vantaggio nella somministrazione di un successivo trattamento chemioterapico: le pazienti vengono invitate a sottoporsi a un regolare follow-up clinico e strumentale (3,25).

Negli stadi di malattia FIGO IC e IIA, oppure in tutti i casi di tumore ad alto grado, essendo associati ad un tasso di recidiva tumorale del 25-40%, risulta indicata la chemioterapia adiuvante. Quest'ultima prevede la somministrazione per via endovenosa di carboplatino AUC5-6 per 6 cicli o della combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel 175 mg/mq per 4-6 infusioni (3,25).

Negli stadi di malattia successivi, la chemioterapia adiuvante o, meglio, di prima linea è assolutamente indicata dato l'elevato rischio di recidiva di malattia che negli stadi III e IV è pari al 70-80% dei casi. Lo standard terapeutico in queste circostanze è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel 175 mg/mq somministrata in vena ogni 21 giorni per 6 cicli (3,25). Qualora si opti per una IDS, le prime 3-4 infusioni verranno eseguite precedentemente alla chirurgia, per poi concludere il trattamento chemioterapico successivamente alla chirurgia (22).

1.5.3. Terapia di mantenimento

Negli stadi avanzati di malattia, FIGO III e IV, alla chemioterapia viene poi spesso fatta seguire una terapia di mantenimento volta a preservare la risposta ottenuta con la chemioterapia e a ritardare il più possibile la ripresa della

malattia. Si utilizzano due principali classi di farmaci: gli inibitori della poli-ADP-ribosio polimerasi (PARP, Poly-ADP-Ribose Polymerase), in particolare Olaparib e Niraparib, e l'inibitore dell'angiogenesi Bevacizumab (3), in monoterapia o associazione ai primi.

1.5.3.1. PARP inibitori

BRCA1 è una proteina di 1863 amminoacidi codificata da un gene situato sul cromosoma 17q21, mentre BRCA2 è una proteina di 3418 amminoacidi il cui gene è localizzato sul cromosoma 13q12 (26). Si tratta di due geni oncosoppressori aventi un ruolo fondamentale nel processo di riparazione per ricombinazione omologa (HRR, Homologous Recombination Repair): mediante questo meccanismo le cellule sono in grado di correggere in modo efficiente e senza errori una rottura a doppio filamento del DNA (DSB, Double Strand Break). Le cellule che presentano un difetto di HRR (HRD, Homologous Recombination Deficiency) sono costrette a correggere il DSB in maniera alternativa, servendosi ad esempio del processo di riparazione per ricombinazione non omologa (NHEJ, Non Homologous End Joining). Tale meccanismo tuttavia, essendo meno preciso, predispone ad un accumulo di mutazioni e alla conseguente instabilità genomica (27).

È stato dimostrato che il 22% dei carcinomi ovarici sierosi di alto grado è caratterizzato da HRD, causato da mutazioni germinali o somatiche dei geni BRCA (28). In virtù dell'elevata frequenza di queste alterazioni, tutte le donne con un tumore ovarico epiteliale dovrebbero essere testate per la ricerca di mutazioni a carico dei geni BRCA al momento della diagnosi. L'esame può essere svolto sia sul sangue periferico che sul tessuto tumorale, evidenziando rispettivamente le varianti genetiche ereditarie e quelle acquisite per mutazione somatica. In presenza di un test positivo sul campione tissutale va sempre eseguita la valutazione anche sul sangue, al fine di distinguere le mutazioni ereditarie, che rendono necessario estendere il counselling genetico ai familiari della paziente affetta, da quelle somatiche (2,29).

L'identificazione di mutazioni dei geni BRCA è importante non solo per l'adozione di misure di prevenzione, ma anche perché fornisce informazioni utili sul decorso clinico della malattia e sulla prognosi, oltre a influenzare il processo decisionale relativo alle opzioni terapeutiche. I dati provenienti da diversi studi, infatti, hanno messo in luce come le neoplasie ovariche con alterazioni a carico dei geni BRCA siano associate ad una sopravvivenza migliore (30). Ciò accade perché tali mutazioni, per via del deficit di HRR che comportano, rendono i tumori molto sensibili alla somministrazione di agenti chemioterapici a base di platino. Quest'ultimi, infatti, danneggiando il DNA, generano un DSB destinato a essere corretto tramite HRR. Il fatto che tale meccanismo sia difettoso conduce le cellule tumorali alla morte a causa di un'inevitabile instabilità genomica (31).

Le mutazioni dei geni BRCA non rappresentano l'unica causa di HRD. Le analisi molecolari svolte dal TCGA (The Cancer Genome Atlas) hanno dimostrato che il 50% dei carcinomi ovarici sierosi di alto grado presenta un deficit di HRR. Le cause di HRD possono essere individuate nella perdita di funzione di altri geni oltre a BRCA1/2, quali ad esempio EMSY (8% dei casi), PTEN (7%), RAD51 (3%), ATM/ATR (2%) e FANC (5%) (32). Queste varianti genetiche sono responsabili del fenotipo BRCAness, simile a quello determinato dalle mutazioni dei geni BRCA, contraddistinto anch'esso da istologia sierosa, elevate percentuali di risposta alla chemioterapia a base di platino, migliore prognosi (33).

La presenza di un difetto di HRR, sia esso dovuto a mutazioni a carico dei geni BRCA o ad altre varianti genetiche, fornisce un razionale per l'impiego di una classe di farmaci di recente introduzione, i PARP inibitori (34).

Gli enzimi PARP, di cui PARP1 e 2 sono i più rappresentati a livello nucleare, sono implicati nel processo di riparazione per escissione di basi (BER, Base Excision Repair), uno dei principali meccanismi utilizzati per correggere una rottura a singolo filamento del DNA (SSB, Single Strand Break). Nello specifico, PARP si lega al DNA in corrispondenza del SSB e, dopo aver subito delle modificazioni strutturali, promuove la sintesi di catene di poli-ADP-ribosio, le quali fungono da segnale per il reclutamento di altri enzimi

coinvolti nella BER. Inibendo farmacologicamente l'azione di PARP con l'uso dei PARP inibitori viene meno la funzione di BER e con essa la riparazione del SSB. Durante la replicazione cellulare il SSB degenererà in DSB, che in condizioni fisiologiche verrebbe corretto mediante HRR. Nelle cellule tumorali caratterizzate da HRD, la contemporanea inibizione di BER indotta dai PARP inibitori porta a un progressivo accumulo di mutazioni e alla successiva morte cellulare per apoptosi (34,35). Tale strategia terapeutica è nota come "letalità sintetica" ed identifica una condizione in cui la presenza simultanea di due eventi, che individualmente non avrebbero alcun impatto sulla vita delle cellule, provocano la morte di quest'ultime se presenti contemporaneamente (35).

Ad oggi la classe dei PARP inibitori comprende una dozzina di farmaci, quattro dei quali sono stati approvati per l'uso clinico in diverse neoplasie: Olaparib, Niraparib, Rucaparib e Talazoparib. Quelli attualmente impiegati da pratica clinica nell'ambito del carcinoma ovarico nel setting di prima linea sono Olaparib e Niraparib (34).

1.5.3.1.1. Olaparib

Olaparib è il primo PARP inibitore sviluppato per il trattamento del tumore ovarico (36). Si tratta di un inibitore orale di PARP che è stato approvato dall'EMA (European Medicines Agency) nel 2014 come terapia di mantenimento nelle pazienti adulte con carcinoma ovarico sieroso o endometrioidico di alto grado recidivato sensibile al platino, che siano in risposta completa o parziale all'ultima chemioterapia a base di platino (36,37). A tal fine la dose di farmaco raccomandata è di 300 mg da assumere due volte al giorno, equivalente a una quantità giornaliera totale di 600 mg. È consigliato proseguire il trattamento fino alla progressione radiologica della neoplasia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile (37).

L'autorizzazione all'uso di Olaparib per la terapia della recidiva di malattia platino-sensibile è basata sui risultati dello Studio19, poi confermato dallo studio SOLO2/ENGOT-Ov21 (38,39).

Lo Studio19 è un trial clinico di fase II che ha arruolato pazienti affette da tumore dell'ovaio di alto grado recidivato sensibile al platino, randomizzate a ricevere Olaparib di mantenimento o placebo in seguito a risposta a due o più cicli di chemioterapia a base di platino. L'endpoint primario valutato è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression Free Survival) mediana, la quale è risultata significativamente maggiore nelle donne trattate con il PARP inibitore (8.4 mesi) rispetto al placebo (4.8 mesi) [HR 0.35, 95% CI, 0.25-0.49; $p < 0.001$] (38).

Lo studio SOLO2, studio randomizzato in doppio cieco di fase III, ha confermato l'efficacia di Olaparib come terapia di mantenimento dopo risposta alla chemioterapia a base di platino somministrata per una recidiva di tumore ovarico di alto grado platino-sensibile nelle pazienti con mutazione germinale e/o somatica dei geni BRCA. La scelta di riservare il trattamento con Olaparib a tumori che presentavano la mutazione dei geni BRCA1/2 derivava dall'evidenza che questi stessi sono i tumori con maggiore sensibilità a tale agente, in virtù del meccanismo di azione spiegato nel paragrafo precedente. In tale contesto l'inibitore di PARP ha determinato un miglioramento significativo della prognosi di queste donne rispetto al placebo, con una PFS mediana di 19.1 mesi nel primo gruppo e di appena 5.5 mesi nel secondo [HR 0.30, 95% CI, 0.22-0.41; $p < 0.0001$] (39).

Al congresso ESMO (European Society for Medical Oncology) del 2018 sono stati presentati i risultati dello studio SOLO1/GOG 3004, alla luce dei quali l'impiego di Olaparib è stato esteso anche alle pazienti adulte con carcinoma ovarico sieroso o endometrioide di alto grado avanzato (stadi FIGO III e IV) di nuova diagnosi e mutazione germinale e/o somatica dei geni BRCA, che abbiano avuto una risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino (37,40). Anche in questo caso è raccomandata l'assunzione di 600 mg di farmaco al giorno, da

proseguire però fino alla progressione radiologica della neoplasia, alla comparsa di una tossicità inaccettabile o al completamento di due anni di trattamento se al termine di tale arco temporale non c'è evidenza di malattia agli esami strumentali (37).

Lo studio SOLO1 è un trial clinico di fase III condotto in doppio cieco in cui sono state randomizzate pazienti con nuova diagnosi di neoplasia dell'ovaio di alto grado avanzata, BRCA-mutate e in risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino a ricevere il mantenimento con il PARP inibitore o il placebo per un periodo massimo di due anni. I dati di follow-up a cinque anni hanno evidenziato come Olaparib riduca il rischio di progressione della malattia o di morte del 70% e aumenti la PFS a una mediana di 56 mesi rispetto ai 13.8 mesi del placebo [HR 0.30, 95% CI, 0.23-0.41; $p < 0.001$] (40).

In questo studio, oltre all'efficacia di Olaparib nel setting di prima linea, è stato valutato anche il suo profilo di tossicità, il quale è risultato coerente con quello osservato nei trial clinici precedenti (40).

Gli effetti collaterali più comuni sono stati nausea, astenia, vomito, anemia e diarrea. Queste tossicità sono risultate prevalentemente di grado 1 e 2, a eccezione dell'anemia che è stata la principale reazione avversa di grado ≥ 3 .

Le tossicità ematologiche presentate sono state l'anemia (38.8% con Olaparib [grado ≥ 3 21.5%] vs 10.0% con placebo), la neutropenia (23.1% [≥ 3 8.5%] vs 11.5%) e la trombocitopenia (11.2% [≥ 3 0.8%] vs 3.8%). Nelle donne che hanno assunto l'inibitore di PARP, questi effetti collaterali sono insorti in media rispettivamente dopo 1.94, 1.77 e 2.83 mesi dalla prima somministrazione del farmaco, con una durata media del primo episodio di 1.87, 0.76 e 0.95 mesi. La maggior parte delle pazienti che hanno presentato anemia, neutropenia o trombocitopenia ha avuto un recupero o una risoluzione della tossicità manifestata, il più delle volte grazie a un trattamento di supporto o a una modifica della dose. Solo poche donne sono state costrette a interrompere definitivamente la terapia con Olaparib come conseguenza di una tossicità.

Come conseguenza dell'anemia, è stato necessario procedere con almeno una trasfusione di sangue nel 60.4% delle pazienti randomizzate al PARP inibitore e nel 23.1% di quelle assegnate al placebo.

Tra le reazioni avverse non ematologiche le principali sono state la nausea (77.3% con Olaparib [grado ≥ 3 0.8%] vs 37.7% con placebo), l'astenia (63.5% [≥ 3 3.8%] vs 41.5%) e il vomito (40.0% [≥ 3 0.4%] vs 14.6%), le quali si sono verificate in media rispettivamente 0.13, 0.72 e 1.46 mesi dopo l'inizio della terapia con l'inibitore di PARP. La nausea e l'astenia sono migliorate in oltre il 90% delle donne trattate con Olaparib, mediamente a distanza di 1.41 e 0.07 mesi dalla prima dose di farmaco. Il vomito, invece, si è risolto in circa il 70% delle pazienti e la durata media del primo episodio è stata di 3.48 mesi. Anche in questa circostanza, la gestione di tali tossicità ha previsto un trattamento di supporto, una modifica della dose o più di rado un'interruzione permanente della somministrazione del PARP inibitore.

Una reazione avversa rilevante, seppur rara, è stata la leucemia mieloide acuta, manifestata dall'1.2% delle donne assegnate a Olaparib e da nessuna di quelle che ha ricevuto il placebo.

Per via dei suoi effetti collaterali, Olaparib ha causato l'interruzione temporanea del trattamento nel 51.9% dei casi, la riduzione della dose nel 28.5% e l'interruzione definitiva della terapia nell'11.5%. Le tossicità più comuni che hanno portato alla riduzione della dose sono state anemia (16.9% dei casi), astenia (3.8%), nausea (3.8%) e neutropenia (3.5%). Quelle che hanno portato all'interruzione definitiva della terapia sono state nausea (2.3%), anemia (2.3%) e astenia (2.3%).

Complessivamente nessuna reazione avversa, verificatasi durante l'uso di Olaparib o fino a 30 giorni dopo la sua interruzione, è stata riportata come causa di decesso correlata al trattamento (40,41).

1.5.3.1.2. Niraparib

Niraparib è un PARP inibitore orale che dal 2016, grazie ai risultati dello studio NOVA/ENGOT-Ov16, è indicato come terapia di mantenimento nelle donne adulte affette da recidiva di carcinoma ovarico sieroso di alto grado sensibile al platino, che abbiano ottenuto una risposta completa o parziale all'ultima chemioterapia a base di platino (42,43). È solo con la pubblicazione dello studio PRIMA/ENGOT-Ov26/GOG 3012 nel 2019 che Niraparib può essere utilizzato anche nelle pazienti adulte con nuova diagnosi di neoplasia dell'ovaio sierosa o endometrioide di alto grado avanzata (stadi FIGO III e IV) dopo risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino. La novità fondamentale rispetto a Olaparib è che si tratta del primo inibitore di PARP a essere approvato come terapia di mantenimento per tutte le donne, indipendentemente dallo stato mutazionale dei loro geni BRCA (42,44).

La dose di farmaco raccomandata è di 300 mg al giorno sia per la terapia della recidiva di malattia platino-sensibile che nel setting di prima linea. In quest'ultimo caso però, se la paziente presenta al basale un peso corporeo ≤ 77 kg e una conta piastrinica ≤ 150.000 μL , è consigliato cominciare il trattamento con un dosaggio farmacologico più basso, pari a 200 mg da assumere una volta al giorno (42).

Lo studio NOVA, trial clinico randomizzato in doppio cieco di fase III, randomizzava alla terapia di mantenimento con Niraparib o al placebo pazienti affette da tumore ovarico sieroso di alto grado recidivato sensibile al platino che hanno risposto alla più recente chemioterapia a base di platino. Delle 553 donne arruolate, 203 avevano una mutazione germinale dei geni BRCA. Le restanti 350, wild-type per tale alterazione genetica, presentavano invece neoplasie con o senza un deficit di HRR. In quest'ambito il PARP inibitore ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS mediana nell'intera popolazione esaminata: sia nelle pazienti BRCA-mutate (21 mesi con Niraparib vs 5.5 mesi con placebo [HR 0.27, 95% CI, 0.17-0.41; $p < 0.0001$]), sia in quelle BRCA-

non mutate ma con neoplasie HRD-positive (12.9 mesi vs 3.8 mesi [HR 0.38, 95% CI, 0.24-0.59; $p < 0.0001$]), sia nelle donne BRCA-non mutate e con neoplasie HRD-negative (9.3 mesi vs 3.9 mesi [HR 0.45, 95% CI, 0.34-0.61; $p < 0.0001$]) (43).

Successivamente, con il trial clinico di fase III PRIMA, pazienti con carcinoma dell'ovaio sieroso o endometriode di alto grado avanzato di nuova diagnosi in risposta alla chemioterapia di prima linea a base di platino sono state randomizzate a ricevere per tre anni Niraparib di mantenimento o placebo. Le pazienti presentavano residuo di malattia dopo la chirurgia primaria o erano state sottoposte a chemioterapia neoadiuvante o presentavano uno stadio FIGO IV di malattia alla diagnosi. Tale studio ha evidenziato come l'inibitore di PARP migliori significativamente la PFS mediana, a prescindere dal fatto che il tumore presenti o meno un difetto di HRR, sia esso conseguente a una mutazione germinale e/o somatica dei geni BRCA o ad altre varianti genetiche. In particolare, nella coorte HRD-positiva la PFS mediana è risultata di 21.9 mesi nelle donne trattate con Niraparib e di 10.4 mesi in quelle che hanno ricevuto il placebo [HR 0.43, 95% CI, 0.31-0.59; $p < 0.001$]. Anche nel gruppo HRD-negativo la PFS è aumentata, con una mediana di 13.8 mesi nelle pazienti randomizzate al PARP inibitore e di 8.2 mesi in quelle assegnate al placebo [HR 0.62, 95% CI, 0.50-0.76; $p < 0.001$] (44). È importante sottolineare che, indipendentemente dal fatto che la PFS sia positiva in tutti i sottogruppi di tumore ovarico, il beneficio dato da Niraparib risulta maggiormente evidente laddove è presente il driver di sensibilità, rappresentato ad esempio dalla mutazione dei geni BRCA o dal deficit di HRR.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità di Niraparib, le reazioni avverse più frequentemente osservate sono state quelle ematologiche. Tra queste, l'anemia (63.4% con Niraparib [grado ≥ 3 31.0%] vs 17.6% con placebo), la trombocitopenia (45.9% [≥ 3 28.7%] vs 3.7%) e la neutropenia (26.4% [≥ 3 12.8%] vs 6.6%) (44). Il tempo medio alla comparsa di tali effetti collaterali è stato rispettivamente di 80, 22 e 29 giorni dalla prima

somministrazione del farmaco, con una durata media del primo episodio di 7, 6 e 8 giorni (42). Solo una paziente (0.3%) tra quelle trattate con Niraparib ha sviluppato una sindrome mielodisplastica (44).

Tra le tossicità non ematologiche le più comuni sono state la nausea (57.4% con Niraparib [grado ≥ 3 1.2%] vs 27.5% con placebo), la stipsi (39.0% [≥ 3 0.2%] vs 18.9%) e l'astenia (34.7% [≥ 3 1.9%] vs 29.5%). Anche la cefalea, l'insonnia e l'ipertensione arteriosa sono risultati degli effetti collaterali peculiari di Niraparib, i quali si sono verificati rispettivamente nel 26.0%, nel 24.6% e nel 16.9% delle donne che hanno ricevuto tale farmaco (44).

Il più delle volte le reazioni avverse associate all'assunzione di Niraparib sono state gestite con l'interruzione temporanea del trattamento (79.5% dei casi) o con la riduzione della dose (70.9%). Meno frequentemente (12.0%) si è resa necessaria l'interruzione definitiva della terapia, nella maggior parte dei casi in seguito a trombocitopenia (4.3%), leucopenia (2.1%), neutropenia (1.9%) e anemia (1.9%). Nessuna di queste tossicità comunque è stata segnalata come causa di decesso correlata al trattamento (45).

La recente introduzione di un dosaggio farmacologico personalizzato sulla base della conta piastrinica e del peso corporeo ha permesso di ridurre notevolmente l'insorgenza degli effetti collaterali provocati da Niraparib. Grazie alla posologia individualizzata, infatti, l'incidenza delle reazioni avverse di grado ≥ 3 è passata dal 76% nelle pazienti trattate con una dose di farmaco fissa di 300 mg al giorno al 60% in quelle che hanno ricevuto una dose personalizzata di 200 o 300 mg al giorno a seconda del proprio peso corporeo e della propria conta piastrinica. In questo modo è stato possibile diminuire il tasso di discontinuazione del trattamento e di riduzione della dose, consentendo, inoltre, di protrarre la terapia più a lungo (45).

1.5.3.2. Bevacizumab

Bevacizumab, primo farmaco a bersaglio molecolare approvato per la terapia del carcinoma ovarico, è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante avente come target il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) (46).

Legandosi selettivamente a VEGF, regolatore chiave dell'angiogenesi, Bevacizumab ne impedisce l'interazione con VEGFR, il suo recettore presente sulla superficie delle cellule endoteliali vascolari. Il blocco dell'attività biologica di VEGF ostacola la formazione e la crescita di nuovi vasi sanguigni all'interno della massa tumorale, contribuendo così a rallentare lo sviluppo e la diffusione di quest'ultima. Oltre a limitare il processo angiogenico, Bevacizumab aumenta anche la permeabilità dell'endotelio vascolare mediante normalizzazione dei vasi neoformati. In questo modo viene potenziato l'effetto del trattamento chemioterapico, dal momento che una maggiore quantità di farmaco citotossico sarà in grado di penetrare dentro le cellule neoplastiche, causandone la morte per apoptosi (47).

Attualmente Bevacizumab è indicato come terapia di prima linea nelle pazienti adulte con nuova diagnosi di carcinoma dell'ovaio epiteliale avanzato (stadi FIGO IIIB, IIIC e IV) in associazione a carboplatino e paclitaxel. Esso è somministrato in aggiunta alla chemioterapia standard fino a 6 cicli di trattamento, per poi essere continuato in monoterapia per un massimo di 15 mesi oppure sino alla progressione radiologica della neoplasia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile. La dose di farmaco raccomandata è di 15 mg/kg di peso corporeo, da infondersi per via endovenosa una volta ogni tre settimane (48,49).

Tale indicazione fa seguito alla pubblicazione di due trial clinici di fase III, nei quali è stato dimostrato come Bevacizumab comporti un miglioramento statisticamente significativo della PFS di donne affette da tumore ovarico epiteliale avanzato di nuova diagnosi quando aggiunto alla chemioterapia di prima linea con carboplatino e paclitaxel. Nello specifico, nello studio GOG-0218 la PFS mediana è risultata di 14.1 mesi nella coorte di pazienti

randomizzata a Bevacizumab dato prima in combinazione alla chemioterapia standard e poi continuato come terapia di mantenimento e di 10.3 mesi in quella assegnata alla sola chemioterapia standard [0.717, 95% CI, 0.625-0.824; $p < 0.001$]. Anche nello studio ICON7 è stata riscontrata una PFS mediana più lunga nel gruppo trattato con Bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia di prima linea (19 mesi) rispetto a quello che ha ricevuto la chemioterapia di prima linea da sola (17.3 mesi) [HR 0.81, 95% CI, 0.70-0.94; $p < 0.001$] (49).

L'analisi del profilo di tossicità di Bevacizumab ha prodotto risultati simili nei due studi. In ICON7 le principali reazioni avverse associate alla terapia antiangiogenica sono state il sanguinamento mucocutaneo di grado 1 o 2 (36% con Bevacizumab vs 7% con la chemioterapia standard), l'ipertensione arteriosa di grado ≥ 2 (18% vs 2%) e il tromboembolismo artero-venoso di grado ≥ 3 (7% vs 3%). Oltre a queste si sono evidenziate proteinuria (5% con Bevacizumab [grado ≥ 3 1%] vs 2% con la chemioterapia standard) e la ritardata guarigione delle ferite (5% [≥ 3 1%] vs 2%). Seppur meno frequentemente, l'impiego di Bevacizumab si è tradotto anche in un aumento del rischio di ascessi e fistole (2% [≥ 3 1%] vs 1%), oltre che di perforazioni gastrointestinali (1% [≥ 3 1%] vs 0%) (50).

Cinque decessi correlati al trattamento sono stati segnalati nel corso di ICON7, quattro dei quali si sono verificati nella coorte randomizzata a Bevacizumab (due per perforazione gastrointestinale, uno per emorragia intracerebrale e uno per sepsi neutropenica) e uno in quella assegnata alla chemioterapia standard (ischemia cerebrovascolare) (50).

Complessivamente Bevacizumab si è dimostrato un farmaco ben tollerato: l'interruzione temporanea o definitiva della terapia per tossicità inaccettabile si è resa necessaria solamente nel 17% delle pazienti. Non sono indicate riduzioni della dose a seguito di reazioni avverse nel caso di utilizzo di Bevacizumab (51).

Anche in GOG-0218 nel profilo di tossicità di Bevacizumab si confermano l'ipertensione arteriosa di grado ≥ 2 (22.9%) e il tromboembolismo artero-

venoso di qualsiasi grado (7.4%), identificati come gli effetti collaterali più comuni di Bevacizumab (51).

Grazie agli outcomes dei più recenti trials clinici di fase III OCEANS e AURELIA, l'uso di Bevacizumab è stato esteso anche alle donne adulte con recidiva di carcinoma ovarico epiteliale platino-sensibile e platino-resistente in combinazione alla chemioterapia standard, che nel primo caso prevede la somministrazione di carboplatino e gemcitabina, mentre nel secondo di un farmaco a scelta tra paclitaxel settimanale, topotecan o doxorubicina liposomiale pegilata (sebbene quest'ultima indicazione non sia ad oggi rimborsata dal SSN in Italia) (52,53).

1.5.5.3. Olaparib-Bevacizumab

PAOLA-1/ENGOT-Ov25 è uno studio randomizzato in doppio cieco di fase III che ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di Olaparib in combinazione a Bevacizumab, rispetto a Bevacizumab da solo, come terapia di mantenimento nelle pazienti affette da carcinoma ovarico epiteliale di alto grado in stadio avanzato di nuova diagnosi che siano in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino e Bevacizumab (54).

Le 806 donne arruolate in questo trial clinico sono state stratificate sulla base del riscontro o meno a livello del tessuto tumorale di un deficit di HRR, definito dalla presenza di una mutazione dei geni BRCA e/o di instabilità genomica. L'aggiunta dell'inibitore di PARP al trattamento di mantenimento con Bevacizumab ha determinato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS mediana nelle pazienti con tumori HR-deficient, ma non in quelle con tumori HR-proficient. Nello specifico, l'associazione Olaparib-Bevacizumab nelle donne con neoplasie HRD-positivo ha dato una PFS mediana di 37.2 mesi rispetto ai 17.7 mesi della coorte trattata con Bevacizumab in monoterapia [HR 0.33, 95% CI, 0.25-0.45; $p < 0.0001$]. La stessa associazione invece ha prodotto un effetto quasi nullo nelle donne con neoplasie HRD-negative, la cui PFS mediana si è dimostrata pressoché

sovrapponibile a quella del gruppo assegnato al solo Bevacizumab (16.6 mesi vs 16.2 mesi [HR 1.00, 95% CI, 0.75-1.35; $p < 0.0001$]) (54).

Sulla base dei risultati di tale studio, l'attuale indicazione per l'utilizzo di Olaparib in combinazione a Bevacizumab prevede la terapia di mantenimento di pazienti adulte con nuova diagnosi di carcinoma dell'ovaio epiteliale di alto grado avanzato (stadi FIGO III e IV), che abbiano ottenuto una risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea contenente platino e Bevacizumab e il cui tumore sia associato a un difetto di HRR (37). In Italia la rimborsabilità per tale trattamento è riservata alle pazienti HRD-positive ma in assenza di mutazione dei geni BRCA1/2 (in quanto nello studio non era previsto un confronto con il trattamento con solo Olaparib, che risulta essere indicato nella coorte di pazienti con mutazioni dei geni BRCA1/2). Da ciò emerge l'importanza di eseguire test che permettano di valutare lo status HRD della neoplasia ovarica, al fine di selezionare le donne che possano beneficiare maggiormente dell'associazione Olaparib-Bevacizumab (54).

Anche in questo caso Olaparib viene assunto per via orale a un dosaggio di 600 mg/die, in cicli di 28 giorni continuativi per un massimo di due anni. Bevacizumab, invece, viene somministrato per via endovenosa a un dosaggio di 15 mg/kg di peso corporeo, una volta ogni tre settimane per un massimo di 15 mesi. Il trattamento deve essere interrotto in caso di progressione radiologica della neoplasia o di comparsa di una tossicità inaccettabile (37,48).

Il profilo di tossicità di Olaparib in combinazione a Bevacizumab è risultato in linea con quanto mostrato in trial clinici precedenti per ciascuno dei due farmaci. In particolare, le principali reazioni avverse verificatesi nelle donne trattate con l'associazione Olaparib-Bevacizumab sono state l'astenia (53% [grado ≥ 3 5%]), la nausea (53% [≥ 3 2%]) e l'anemia (41% [≥ 3 17%]). L'ipertensione arteriosa (60% [≥ 3 30%]) e la proteinuria (15% [≥ 3 <1%]), invece, sono state le tossicità più comuni manifestatesi nelle pazienti che hanno ricevuto Bevacizumab in monoterapia.

Reazioni avverse fatali sono state riscontrate in una delle donne randomizzate a Olaparib in combinazione a Bevacizumab (<1%, anemia aplastica e

polmonite) e in quattro di quelle assegnate all'antiangiogenico da solo (1%, due per infarto miocardico acuto, una per perforazione gastrointestinale e una per dispnea).

La terapia con Olaparib e Bevacizumab ha portato all'interruzione temporanea del trattamento nel 54% dei casi e alla riduzione della dose nel 41%. L'interruzione definitiva della terapia, invece, si è resa necessaria solamente nel 20% delle pazienti, più spesso come conseguenza dell'anemia (4% dei casi) e della nausea (3%) (54).

1.5.4. Terapia della recidiva

Nonostante negli ultimi anni vi siano stati importanti miglioramenti nel trattamento in prima linea del carcinoma ovarico, il 70-80% delle pazienti affette da questa patologia è destinato ad andare incontro a una recidiva della stessa entro tre anni dalla diagnosi. Quando ciò accade la sopravvivenza mediana cala notevolmente, collocandosi tra i 12 e i 24 mesi (3).

La terapia della recidiva di malattia ovarica prevede l'utilizzo di regimi di chemioterapia scelti in base a diversi fattori. Il ruolo della chirurgia in questo contesto, invece, non è ancora stato chiaramente definito, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato come il ricorso ad essa sia giustificato nei casi in cui sia possibile ottenere una citoriduzione ottimale in una paziente con un basso carico di malattia ed un lungo intervallo libero rispetto al trattamento di prima linea ricevuto (55).

I parametri comunemente impiegati per inquadrare la neoplasia ovarica ricorrente sono molteplici: tra questi l'istologia, la presenza di una mutazione dei geni BRCA, la risposta alla prima linea di terapia, il numero di siti metastatici, il Performance Status della donna. Tuttavia il fattore principale che guida la scelta terapeutica è il cosiddetto Platinum Free Interval (PFI), definito come il periodo di tempo intercorso tra la fine del trattamento a base di platino e la comparsa della recidiva ovarica. Tale fattore fornisce un'importante indicazione circa la possibilità che la malattia possa essere ancora sensibile a un'eventuale nuova chemioterapia contenente platino. In particolare, si parla di platino-sensibilità quando il PFI risulta

superiore a 12 mesi, di parziale platino-sensibilità quando compreso tra 6 e 12 mesi e di platino-resistenza quando inferiore a 6 mesi. Un tumore che progredisce nel corso del trattamento a base di platino o entro un anno dal termine dello stesso viene definito invece platino-refrattario (55).

Nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile la terapia consiste in un rechallenge con un sale di platino. Nella maggior parte dei casi viene riproposto il carboplatino, generalmente in combinazione a un secondo agente chemioterapico a scelta tra gemcitabina, doxorubicina liposomiale pegilata o paclitaxel. Lo schema terapeutico con gemcitabina o doxorubicina liposomiale pegilata garantisce gli stessi risultati in termini di OS e PFS dello schema con paclitaxel, a fronte di un diverso profilo di effetti collaterali.

Alla prima recidiva di malattia ovarica platino-sensibile è possibile impiegare inoltre Bevacizumab, all'inizio in aggiunta alla chemioterapia standard e poi in monoterapia come mantenimento fino a progressione o tossicità, nelle donne che non abbiano mai ricevuto prima tale farmaco. Nel medesimo setting, ma indipendentemente dalla linea di trattamento, può essere intrapreso anche un mantenimento con Olaparib, Niraparib o Rucaparib, da proseguire fino a progressione o tossicità, nelle pazienti che abbiano ottenuto una nuova risposta completa o parziale alla chemioterapia standard e che non siano mai state trattate in precedenza con inibitori di PARP. Entrambe queste terapie di mantenimento migliorano significativamente la PFS rispetto alla sola chemioterapia a base di platino (3,55).

In caso di carcinoma ovarico ricorrente parzialmente platino-sensibile non candidabile a un rechallenge con sali di platino, ad esempio per ipersensibilità della donna agli stessi, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dall'associazione di trabectedina e doxorubicina liposomiale pegilata (3).

Le pazienti con recidiva di malattia platino-resistente hanno una prognosi scadente, con un'aspettativa di vita inferiore a un anno. In quest'ambito il trattamento, il cui scopo è quello di palliare i sintomi e preservare il più possibile la qualità di vita della donna, prevede una monochemioterapia con un farmaco a scelta tra doxorubicina liposomiale pegilata, paclitaxel settimanale o topotecan. Data la sostanziale equivalenza di tali farmaci dal punto di vista dell'efficacia, la decisione

deve essere presa sulla base del loro profilo di tossicità. L'aggiunta di Bevacizumab alla chemioterapia standard e la sua prosecuzione poi in monoterapia come mantenimento comporta un beneficio in termini di aumento della PFS anche in questo setting (sulla scorta dei risultati dello studio AURELIA). Bevacizumab in questo setting non viene però rimborsato in Italia (3,55).

CAPITOLO 2: Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è analizzare il profilo di sicurezza dei principali farmaci impiegati per la terapia di mantenimento delle pazienti adulte affette da carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadi FIGO III e IV) di nuova diagnosi dopo risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea a base di platino: gli inibitori di PARP Olaparib e Niraparib, l'antiangiogenico Bevacizumab e la terapia di combinazione Olaparib-Bevacizumab.

Lo studio si propone, quindi, di valutare tipo, intensità e frequenza delle reazioni avverse più frequentemente correlate a tale terapia, in un setting di donne trattate con questi farmaci al di fuori dei trial clinici, dopo approvazione degli stessi, nella normale pratica clinica.

CAPITOLO 3: Materiali e metodi

Il presente lavoro è uno studio osservazionale retrospettivo svolto presso l'UOC di Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV). Esso ha incluso pazienti con carcinoma ovarico epiteliale avanzato (stadi FIGO III e IV) di nuova diagnosi che hanno ricevuto da pratica clinica terapia di mantenimento in prima linea con Olaparib, Niraparib, Bevacizumab o la combinazione Olaparib-Bevacizumab, trattate dal Febbraio 2018 all'Agosto 2023.

Come da criteri registrativi dei farmaci sono state trattate pazienti con tumore ad istologia sierosa o endometrioidale di alto grado con dimostrata risposta completa o parziale di malattia dopo una chemioterapia di prima linea a base di platino. Le pazienti trattate con Olaparib sono portatrici di una mutazione germinale e/o somatica a carico dei geni BRCA1 o 2, mentre quelle trattate con la combinazione Olaparib-Bevacizumab sono risultate positive al test che valuta la presenza nel tumore di un deficit di HRR (come da indicazioni registrative e rimborsabilità dei farmaci).

Delle pazienti incluse nel presente studio sono stati raccolti, attraverso la revisione retrospettiva delle cartelle cliniche informatizzate, i seguenti dati:

- Dati demografici: data di nascita, età alla diagnosi;
- Dati clinico-patologici: data della diagnosi, data della chirurgia, PDS/IDS, Chemotherapy Response Score (CRS), residuo di malattia post-chirurgico, residuo radiologico di malattia post-chirurgico, istotipo secondo WHO, grado istologico, stadio della malattia secondo FIGO, stato mutazionale dei geni BRCA 1/2, stato di HRD;
- Dati relativi al trattamento chemioterapico: tipo di chemioterapia, numero di cicli di chemioterapia, numero di cicli di chemioterapia in combinazione a Bevacizumab, data dell'ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino, risposta radiologica alla chemioterapia, risposta biochimica (CA-125) alla chemioterapia;
- Dati relativi alla terapia di mantenimento: tipo di mantenimento (Olaparib, Niraparib, Bevacizumab, Olaparib-Bevacizumab), età e Performance Status alla prescrizione del trattamento, data di inizio ed eventuale data di fine del

trattamento, data di progressione della malattia, discontinuazione del trattamento e relativa causa, durata del trattamento, miglior risposta radiologica al trattamento, miglior risposta biochimica (CA-125) al trattamento, eventuale riduzione di dose, numero di riduzioni di dose;

- Dati relativi al profilo di tossicità della terapia di mantenimento: reazioni avverse che hanno causato la discontinuazione del trattamento e relativo grado, reazioni avverse che hanno causato la riduzione di dose e relativo grado, altre reazioni avverse correlate al trattamento e relativo grado;
- Dati relativi al follow-up: data dell'ultimo follow-up o della morte, stato in vita, eventuale causa della morte, eventuale tempo alla recidiva calcolato in termini di PFI (<6 mesi, 6-12 mesi, >12 mesi);

Tali dati sono stati analizzati mediante statistiche descrittive e calcoli di frequenza e sono stati inseriti all'interno di un apposito database informatizzato.

Le tossicità sono state valutate usando la classificazione della Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 5.0 e la relativa gradazione.

Da pratica clinica, Olaparib è stato assunto per via orale a un dosaggio standard di 600 mg/die in due somministrazioni giornaliere, secondo cicli di 28 giorni continuativi. In presenza di reazioni avverse con il dosaggio iniziale sono state possibili due riduzioni di dose, la prima a 500 mg/die e la seconda a 400 mg/die. Il trattamento è stato proseguito per un massimo di due anni oppure fino alla progressione radiologica della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Da pratica clinica, Niraparib è stato assunto per via orale a un dosaggio standard di 300 mg/die in una singola somministrazione giornaliera, secondo cicli di 28 giorni continuativi. La dose è stata ridotta fin dal primo ciclo a 200 mg/die nelle pazienti con un peso corporeo ≤ 77 kg e una conta piastrinica ≤ 150.000 μL . È stata possibile un'ulteriore riduzione di dose a 100 mg/die in caso di reazioni avverse persistenti. Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione radiologica della malattia, alla comparsa di una tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di tre anni.

Da pratica clinica, Bevacizumab è stato somministrato per via endovenosa al dosaggio standard di 15 mg/kg di peso corporeo, una volta ogni tre settimane. Il farmaco è stato aggiunto alla chemioterapia a base di platino fino a 6 cicli di

trattamento e poi proseguito in monoterapia per un massimo di 15 mesi oppure sino alla progressione radiologica della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

Nel caso della combinazione Olaparib-Bevacizumab la posologia, la durata del trattamento e, per quanto riguarda il PARP inibitore, le eventuali riduzioni di dose in presenza di reazioni avverse sono state le medesime dei corrispondenti farmaci in monoterapia.

CAPITOLO 4: Risultati

4.1. Caratteristiche della popolazione oggetto di studio

Nel presente studio sono state incluse 72 donne con carcinoma ovarico epiteliale di nuova diagnosi, in stadio III e IV, trattate da pratica clinica con terapia di mantenimento nel setting di prima linea presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova, dal Febbraio 2018 all'Agosto 2023. Di queste, 20 (27.8%) pazienti sono state trattate con Olaparib, 33 (45.8%) con Niraparib, 12 (16.7%) con Bevacizumab e 7 (9.7%) con la terapia di combinazione Olaparib-Bevacizumab.

Le caratteristiche dell'intera popolazione e dei sottogruppi per trattamento sono riportate in Tabella I.

L'età media delle donne alla diagnosi era di 62.7 anni (range 28-85 anni) nell'intera coorte considerata, 60.2 (range 28-85) nel gruppo trattato con Olaparib, 62.9 (range 43-80) in quello trattato con Niraparib, 64.5 (range 48-75) nel gruppo trattato con Bevacizumab e 65.7 (range 60-71) in quello trattato con Olaparib-Bevacizumab.

Il Performance Status (PS) all'inizio della terapia di mantenimento era buono nella maggior parte delle pazienti: 57 (79.1%) di esse, infatti, presentavano un PS pari a 0, 13 (18.1%) pari a 1. Solo in 2 (2.8%) donne il PS era ≥ 2 .

L'istotipo prevalente nell'intera popolazione analizzata era il sieroso di alto grado (20 [100%] pazienti per Olaparib, 30 [90.9%] per Niraparib, 11 [91.7%] per Bevacizumab e 7 [100%] per Olaparib-Bevacizumab), seguito dall'endometrioide di alto grado (3 [9.1%] donne per Niraparib e 1 [8.3%] per Bevacizumab).

Tutte le pazienti presentavano una diagnosi di carcinoma ovarico avanzato: in particolare, 47 (65.3%) donne presentavano un tumore in stadio FIGO III, le restanti 25 (34.7%) in stadio FIGO IV.

Come da indicazione regolatoria la totalità delle pazienti trattate con Olaparib era portatrice di una mutazione germinale e/o somatica dei geni BRCA (13 [65%] donne a carico del gene BRCA1 e 7 [35%] a carico del gene BRCA2), al contrario nessuna di quelle in terapia con Bevacizumab o con Olaparib-Bevacizumab presentava tale anomalia genetica. Per quanto riguarda, invece, le pazienti trattate con Niraparib, 31 (94%) di esse presentavano uno status BRCA wild-type, 1 (3%)

era portatrice di una mutazione a carico del gene BRCA1, mentre per la restante paziente (N=1, 3%) lo status BRCA non era noto.

Come richiesto dalle indicazioni registrative, la totalità delle donne nel gruppo trattato con Olaparib-Bevacizumab presentava uno status HRD positivo. Quest'ultimo viceversa era negativo in tutte le pazienti trattate con Bevacizumab e non era stato valutato (perché già nota la presenza di mutazione patogenetica di BRCA1/2) in tutte quelle trattate con Olaparib. Nel gruppo trattato con Niraparib, 3 (9.1%) donne presentavano un tumore HRD-positivo, 5 (15.2%) negativo, mentre nelle restanti 25 (75.7%) pazienti tale status non era noto.

34 (47.2%) pazienti sono state sottoposte a PDS, 36 (50%) a IDS. Soltanto in 2 (2.8%) donne l'intervento chirurgico non è stato possibile in nessuna finestra temporale a causa dell'estensione della malattia e la fragilità delle pazienti stesse.

L'outcome chirurgico, definito come la presenza o assenza di un residuo di malattia visibile al termine dell'atto operatorio, è stato il seguente: R0, cioè residuo tumorale assente, in 49 (68.1%) pazienti; R1, cioè residuo tumorale microscopico (<1 cm), in 11 (15.3%); R2, cioè residuo tumorale macroscopico (>1 cm), in 6 (8.3%); nelle restanti 6 (8.3%), invece, tale outcome non era riportato sul verbale operatorio.

Alla successiva rivalutazione radiologica post-chirurgica un residuo di malattia era presente in 25 (34.7%) donne, assente in 8 (11.1%), mentre nelle restanti 39 (54.2%) tale parametro non è stato determinato e non era disponibile dalla documentazione clinica.

Tutte le pazienti hanno ricevuto una chemioterapia di prima linea a base di platino, la quale è consistita nella doppietta standard di carboplatino e paclitaxel in 66 (91.7%) casi, in carboplatino monoterapia in 5 (6.9%) casi e nella combinazione di carboplatino con altri farmaci in 1 (1.4%) caso.

In 19 (26.4%) donne (di cui 12 trattate con Bevacizumab e 7 con Olaparib-Bevacizumab) alla chemioterapia a base di platino è stato aggiunto Bevacizumab, somministrato per 2 (7 [58.3%] pazienti per Bevacizumab e 4 [57.1%] per Olaparib-Bevacizumab) o per 3 o più cicli (5 [41.7%] donne per Bevacizumab e 3 [42.9%] per Olaparib-Bevacizumab), prima di essere continuato come terapia di mantenimento da solo o in associazione a Olaparib.

Per le pazienti sottoposte a IDS è stato calcolato il Chemotherapy Response Score (CRS), uno score istopatologico a tre livelli che permette di quantificare la risposta della malattia alla chemioterapia neoadiuvante attraverso l'analisi microscopica di una biopsia omentale. I risultati nella coorte analizzata sono stati i seguenti: CRS pari a 1 (risposta tumorale minima o assente) in 11 (15.3%) casi; CRS pari a 2 (risposta tumorale parziale) in 13 (18.1%); CRS pari a 3 (risposta tumorale completa o quasi completa) in 3 (4.2%); nei restanti 45 (62.4%) invece tale score non è stato valutato.

Nella maggior parte dei casi la risposta radiologica alla chemioterapia di prima linea è stata completa (37 [51.3%] donne, nello specifico 12 [60%] per Olaparib, 16 [48.4%] per Niraparib, 4 [33.3%] per Bevacizumab e 5 [71.4%] per Olaparib-Bevacizumab) o parziale (31 [43.1%] pazienti, nello specifico 8 [40%] per Olaparib, 15 [45.5%] per Niraparib, 6 [50%] per Bevacizumab e 2 [28.6%] per Olaparib-Bevacizumab). In 4 (5.6%) donne, invece, di cui 2 nel gruppo in terapia con Niraparib e 2 in quello in terapia con Bevacizumab, la malattia è risultata stabile. Va precisato che nel gruppo che ha ottenuto una risposta radiologica completa alla chemioterapia di prima linea sono comprese anche quelle pazienti che al basale radiologico non mostravano evidenza di malattia e il cui quadro radiologico si è mantenuto negativo anche in seguito alla somministrazione del trattamento chemioterapico.

Nella totalità delle donne la risposta biochimica alla chemioterapia di prima linea è stata positiva, con un calo dei livelli di CA-125 registrato in tutti i casi, considerando le pazienti che, sia al basale, che in seguito alla somministrazione del trattamento chemioterapico, avevano marcatori tumorali negativi.

Tabella I: Caratteristiche della popolazione oggetto di studio

PS: Performance Status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G1: Grado 1; G2: Grado 2; G3: Grado 3; BRCA: Breast Related Cancer Antigen; HRD: Homologous Recombination Deficiency; PDS: Primary Debulking Surgery; IDS: Interval Debulking Surgery; R0: Residuo Tumorale Assente; R1: Residuo Tumorale Microscopico; R2: Residuo Tumorale Macroscopico; CT: Chemioterapia; CRS: Chemotherapy Response Score; CR: Complete Response; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease.

	Totale (n=72)	Olaparib (n=20)	Niraparib (n=33)	Bevacizumab (n=12)	Olaparib- Bevacizumab (n=7)
Età media alla diagnosi (anni)	62.7	60.2	62.9	64.5	65.7
PS (ECOG)					
0	57 (79.1%)	15 (75.0%)	26 (78.8%)	9 (75.0%)	7 (100.0%)
1	13 (18.1%)	5 (25.0%)	6 (18.2%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
≥2	2 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Istologia					
Sieroso	68 (94.4%)	20 (100.0%)	30 (90.9%)	11 (91.7%)	7 (100.0%)
Endometrioide	4 (5.6%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Grado					
G2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
G3	72 (100.0%)	20 (100.0%)	33 (100.0%)	12 (100.0%)	7 (100.0%)
Stadio					
III	47 (65.3%)	12 (60.0%)	22 (66.7%)	9 (75.0%)	4 (57.1%)
IV	25 (34.7%)	8 (40.0%)	11 (33.3%)	3 (25.0%)	3 (42.9%)
Status BRCA					
Wild-type	50 (69.5%)	0 (0.0%)	31 (94.0%)	12 (100.0%)	7 (100.0%)
mBRCA1	14 (19.4%)	13 (65.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
mBRCA2	7 (9.7%)	7 (35.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non noto	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Status HRD					
Positivo	10 (13.9%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	7 (100.0%)
Negativo	17 (23.6%)	0 (0.0%)	5 (15.2%)	12 (100.0%)	0 (0.0%)
Non noto	45 (62.5%)	20 (100.0%)	25 (75.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chirurgia					
PDS	34 (47.2%)	11 (55.0%)	12 (36.4%)	5 (41.7%)	6 (85.7%)
IDS	36 (50.0%)	9 (45.0%)	21 (63.6%)	5 (41.7%)	1 (14.3%)
Non effettuata	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.6%)	0 (0.0%)

Outcome chirurgico					
R0	49 (68.1%)	14 (70.0%)	20 (60.6%)	9 (75.0%)	6 (85.7%)
R1	11 (15.3%)	2 (10.0%)	8 (24.2%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
R2	6 (8.3%)	3 (15.0%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non valutato	6 (8.3%)	1 (5.0%)	2 (6.1%)	2 (16.7%)	1 (14.3%)
Residuo radiologico di malattia post-chirurgico					
Presente	25 (34.7%)	6 (30.0%)	13 (39.4%)	2 (16.7%)	4 (57.1%)
Assente	8 (11.1%)	2 (10.0%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)
Non valutato	39 (54.2%)	12 (60.0%)	16 (48.5%)	10 (83.3%)	1 (14.3%)
CT					
Carboplatino + paclitaxel	66 (91.7%)	17 (85.0%)	30 (90.9%)	12 (100.0%)	7 (100.0%)
Carboplatino	5 (6.9%)	3 (15.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Carboplatino + altro	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
N° cicli CT + Bevacizumab					
0	53 (73.6%)	20 (100.0%)	33 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
2	11 (15.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (58.3%)	4 (57.1%)
≥3	8 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (41.7%)	3 (42.9%)
CRS					
1	11 (15.3%)	3 (15.0%)	6 (18.2%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
2	13 (18.1%)	2 (10.0%)	7 (21.2%)	3 (25.0%)	1 (14.3%)
3	3 (4.2%)	1 (5.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non valutato	45 (62.4%)	14 (70.0%)	18 (54.5%)	7 (58.3%)	6 (85.7%)
Risposta radiologica alla CT					
CR	37 (51.3%)	12 (60.0%)	16 (48.4%)	4 (33.3%)	5 (71.4%)
PR	31 (43.1%)	8 (40.0%)	15 (45.5%)	6 (50.0%)	2 (28.6%)
SD	4 (5.6%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
Risposta biochimica alla CT (CA-125)					
Calo	72 (100.0%)	20 (100.0%)	33 (100.0%)	12 (100.0%)	7 (100.0%)
Stabilità	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

4.2. Dati relativi alla terapia di mantenimento di prima linea

La durata media della terapia di mantenimento è stata di 13.3 mesi nell'intera coorte di pazienti analizzata, 18.8 nel gruppo Olaparib, 11.9 in quello Niraparib, 8.2 nel gruppo Bevacizumab e 13.1 in quello Olaparib-Bevacizumab.

Il follow-up mediano dall'inizio del trattamento con i vari farmaci di mantenimento è stato di 16.7 mesi nell'intera popolazione in esame.

In particolare, 1 (5%) paziente in terapia con Olaparib ha ricevuto il farmaco per un periodo inferiore ai 6 mesi, 5 (25%) tra i 6 e 12 mesi e 14 (70%) per un periodo superiore ai 12 mesi.

Nel gruppo trattato con Niraparib, 14 (42.4%) pazienti hanno ricevuto il farmaco per un periodo inferiore ai 6 mesi, 7 (21.2%) tra i 6 e 12 mesi e 12 (36.4%) per un periodo superiore ai 12 mesi.

Tra le pazienti trattate con Bevacizumab, 4 (33.3%) hanno ricevuto il farmaco per un periodo inferiore ai 6 mesi, 6 (50%) tra i 6 e 12 mesi e 2 (16.7%) per un periodo superiore ai 12 mesi.

Nel gruppo Olaparib-Bevacizumab, infine, 1 (14.3%) paziente ha ricevuto il farmaco per un periodo inferiore ai 6 mesi, 1 (14.3%) tra i 6 e 12 mesi e 5 (71.4%) per un periodo superiore ai 12 mesi.

Nell'intera popolazione considerata, la miglior risposta radiologica al trattamento di mantenimento è stata una risposta completa, ottenuta in 36 (50%) casi (14 [70%] donne per Olaparib, 12 [36.4%] per Niraparib, 5 [41.7%] per Bevacizumab e 5 [71.4%] per Olaparib-Bevacizumab). In 18 (25%) casi, invece, la malattia è risultata stabile (4 [20%] pazienti nel gruppo Olaparib, 10 [30.2%] in quello Niraparib, 3 [25%] nel gruppo Bevacizumab e 1 [14.3%] in quello Olaparib-Bevacizumab). Una progressione di malattia, infine, è stata rilevata in 13 (18%) donne (1 [5%] paziente per Olaparib, 9 [27.3%] per Niraparib e 3 [25%] per Bevacizumab), mentre una risposta parziale in 2 (2.8%) di esse (1 [8.3%] donna nel gruppo Bevacizumab e 1 [14.3%] in quello Olaparib-Bevacizumab). Nessuna progressione di malattia è stata osservata nel gruppo di pazienti trattate con Olaparib-Bevacizumab e nessuna risposta parziale è stata osservata nel gruppo che ha ricevuto Niraparib.

Nella nostra coorte di pazienti, 38 (52.8%) pazienti hanno registrato una riduzione dei livelli di CA-125 come miglior risposta biochimica alla terapia di mantenimento (13 [65%] pazienti per Olaparib, 12 [36.4%] per Niraparib, 7 [58.4%] per Bevacizumab e 6 [85.7%] per Olaparib-Bevacizumab). Il CA-125 è invece aumentato in corso di trattamento di mantenimento in 27 (37.5%) casi (4 [20%] pazienti nel gruppo trattato con Olaparib, 18 [54.5%] in quello con Niraparib, 4 [33.3%] nel gruppo trattato con Bevacizumab e 1 [14.3%] in quello con Olaparib-Bevacizumab), mentre si è mantenuto stabile nei restanti 5 (6.9%) casi (3 [15%] pazienti per Olaparib, 1 [3%] per Niraparib e 1 [8.3%] per Bevacizumab).

Nella nostra coorte di studio, 27 pazienti hanno presentato una recidiva di malattia in corso del periodo di osservazione: in 8 (11.1%) pazienti la neoplasia è recidivata entro 6 mesi dall'ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino (recidiva platino-resistente), in 12 (16.7%) tra i 6 e 12 mesi (recidiva parzialmente platino-sensibile), mentre in 7 (9.7%) dopo oltre 12 mesi (recidiva platino-sensibile). Nelle restanti 45 (62.5%) pazienti, invece, nessuna recidiva di malattia è stata evidenziata nel periodo di studio analizzato.

Anche in questo caso si precisa che il gruppo che ha ottenuto una risposta completa alla terapia di mantenimento comprende, tra le altre, quelle pazienti che al basale non mostravano evidenza di malattia e il cui quadro radiologico si è mantenuto negativo anche in seguito alla terapia di mantenimento stessa.

Similmente il gruppo che ha registrato un calo dei livelli di CA-125 dopo la terapia di mantenimento include, tra le altre, quelle donne che sia al basale che in seguito alla terapia di mantenimento stessa avevano marcatori tumorali negativi.

Tali dati sono presentati per esteso in Tabella II.

Tabella II: Dati relativi alla terapia di mantenimento di prima linea*CR: Complete Response; PR: Partial Response; SD: Stable Disease; PD: Progressive Disease; PFI: Platinum Free Interval.*

	Totale (n=72)	Olaparib (n=20)	Niraparib (n=33)	Bevacizumab (n=12)	Olaparib- Bevacizumab (n=7)
Durata media della terapia (mesi)	13.3	18.8	11.9	8.2	13.1
Durata della terapia					
<6 mesi	20 (27.8%)	1 (5.0%)	14 (42.4%)	4 (33.3%)	1 (14.3%)
6-12 mesi	19 (26.4%)	5 (25.0%)	7 (21.2%)	6 (50.0%)	1 (14.3%)
>12 mesi	33 (45.8%)	14 (70.0%)	12 (36.4%)	2 (16.7%)	5 (71.4%)
Miglior risposta radiologica alla terapia					
CR	36 (50.0%)	14 (70.0%)	12 (36.4%)	5 (41.7%)	5 (71.4%)
PR	2 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (14.3%)
SD	18 (25.0%)	4 (20.0%)	10 (30.2%)	3 (25.0%)	1 (14.3%)
PD	13 (18.0%)	1 (5.0%)	9 (27.3%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)
Non ancora rivalutata	3 (4.2%)	1 (5.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Miglior risposta biochimica alla terapia (CA-125)					
Calo	38 (52.8%)	13 (65.0%)	12 (36.4%)	7 (58.4%)	6 (85.7%)
Aumento	27 (37.5%)	4 (20.0%)	18 (54.5%)	4 (33.3%)	1 (14.3%)
Stabilità	5 (6.9%)	3 (15.0%)	1 (3.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Non ancora rivalutata	2 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PFI					
<6 mesi	8 (11.1%)	0 (0.0%)	6 (18.2%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)
6-12 mesi	12 (16.7%)	3 (15.0%)	6 (18.2%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)
>12 mesi	7 (9.7%)	3 (15.0%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non evidenza di ricidiva	45 (62.5%)	14 (70.0%)	17 (51.5%)	7 (58.3%)	7 (100.0%)

4.3. Profilo di tossicità della terapia di mantenimento di prima linea

4.3.1. Incidenza delle reazioni avverse nell'intera popolazione e per tipologia di trattamento

La Tabella III presenta per esteso i dati relativi alle reazioni avverse (AEs) osservate nella nostra coorte di studio. Nel successivo paragrafo verranno dettagliati gli AEs che si sono verificati in almeno il 15% delle pazienti incluse nel nostro studio.

Delle 72 donne facenti parte della popolazione analizzata, 68 (94.4%) hanno avuto almeno un AE di qualsiasi grado (G1, G2 e \geq G3) nel periodo di studio considerato. Tuttavia, solo 17 (23.6%) di loro hanno riportato uno o più AEs di grado severo (\geq G3).

Tutte le pazienti sottoposte a terapia di mantenimento con i PARP inibitori hanno avuto almeno un AE di qualsiasi grado nel periodo di studio considerato. Di queste, 12 (22.6%) hanno riportato uno o più AEs di grado uguale o superiore a 3.

L'incidenza degli AEs ematologici è stata del 62.3% (\geq G3 22.6%), mentre quella degli AEs non ematologici è stata del 90.6% (\geq G3 0%). Tra gli ematologici, si sono evidenziate l'anemia (52.8%), la trombocitopenia (37.7%) e la neutropenia (22.6%). Tra i non ematologici, invece, i più comuni sono stati la nausea (50.9%), l'astenia (32.1%), la stipsi (20.8%), l'ipertensione (17%) e la dispepsia (15.1%).

La trombocitopenia è stato l'AE di grado uguale o superiore a 3 più frequentemente osservato (17%).

Per quanto riguarda le donne trattate con Olaparib, l'anemia (35%), la neutropenia (20%) e la trombocitopenia (15%) sono stati gli AEs ematologici verificatisi con la più alta incidenza. La nausea (65%), l'astenia (50%), la dispepsia (25%), la stipsi (20%) e il dolore addominale (15%), invece, sono stati gli AEs di tipo non ematologico più frequenti. Nessun AE di grado severo (\geq G3) si è manifestato nel 15% o più delle pazienti in terapia con Olaparib.

Per quanto riguarda le donne trattate con Niraparib, gli AEs ematologici verificatisi più frequentemente sono stati l'anemia (63.6%), la trombocitopenia (51.5%) e la neutropenia (24.2%). Gli AEs di tipo non ematologico più frequenti, invece, sono stati la nausea (42.4%), l'ipertensione (27.3%), l'astenia (21.2%) e la stipsi

(21.2%). L'unico AE di grado severo ($\geq G3$) manifestatosi in più del 15% delle pazienti in terapia con Niraparib è stato la trombocitopenia (27.3%).

Tra le pazienti trattate con Bevacizumab, 8 (66.7%) su 12 hanno presentato almeno un AE di qualsiasi grado nel periodo di studio considerato. Tra loro, 2 (16.7%) hanno riportato almeno un AE di grado uguale o superiore a 3. Si è trattato prevalentemente di AEs di tipo non ematologico, che si sono presentati nel 66.7% ($\geq G3$ 16.7%) dei casi, mentre non sono stati osservati AEs di tipo ematologico.

Gli AEs non ematologici più frequenti sono stati l'ipertensione (66.7%) e l'astenia (16.7%). Inoltre, l'ipertensione è stato anche l'AE di grado uguale o superiore a 3 osservato più comunemente (16.7%).

Tutte le pazienti sottoposte a terapia di mantenimento con Olaparib-Bevacizumab hanno avuto almeno un AE di qualsiasi grado nel periodo di studio considerato. Di queste, 3 (42.9%) hanno riportato almeno un AE di grado uguale o superiore a 3.

L'incidenza degli AEs ematologici è stata del 42.9% ($\geq G3$ 28.6%), mentre quella degli AEs non ematologici è stata dell'85.7% ($\geq G3$ 14.3%). Degli ematologici, quelli più frequenti sono stati l'anemia (28.6%), la trombocitopenia (28.6%) e la neutropenia (28.6%). Dei non ematologici, invece, i più comuni sono stati la nausea (57.1%), l'astenia (42.9%) e l'ipertensione (42.9%).

L'anemia è stato l'AE di grado uguale o superiore a 3 più frequentemente osservato (28.6%).

Tabella III: Incidenza delle reazioni avverse nell'intera popolazione e per tipologia di trattamento

AEs: Adverse Events; G3: Grado 3.

	PARP inibitori (n=53)		Bevacizumab (n=12)		Olaparib-Bevacizumab (n=7)	
	Qualsiasi grado	≥G3	Qualsiasi grado	≥G3	Qualsiasi grado	≥G3
AEs ematologici	33 (62.3%)	12 (22.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)
Anemia	28 (52.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)
Trombocitopenia	20 (37.7%)	9 (17.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)
Neutropenia	12 (22.6%)	5 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	0 (0.0%)
AEs non ematologici	48 (90.6%)	0 (0.0%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)
Nausea	27 (50.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)
Astenia	17 (32.1%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)
Stipsi	11 (20.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ipertensione	9 (17.0%)	0 (0.0%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)
Dispepsia	8 (15.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dolore addominale	4 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrea	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Disgeusia	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Insonnia	3 (5.7%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mucosite	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
Cardiopalmò	2 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cefalea	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rialzo delle transaminasi	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Edemi	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rialzo della creatinina	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

4.3.2. Frequenza delle reazioni avverse per tipologia di trattamento

Siamo poi andati a valutare come si distribuivano gli AEs riportati per tipo di trattamento ricevuto dalle pazienti (Tabella IV).

Il numero totale delle reazioni avverse (AEs) di qualsiasi grado (G1, G2 e \geq G3) è stato di 207, 171 (82.6%) nel gruppo trattato con gli inibitori di PARP, 12 (5.8%) in quello trattato con Bevacizumab e 24 (11.6%) nel gruppo trattato con Olaparib-Bevacizumab.

Gli AEs di grado uguale o superiore a 3 sono stati il 12.1% di tutti gli AEs riscontrati. Relativamente alla tipologia di trattamento, gli AEs di grado severo (\geq G3) sono stati osservati nell'80% dei casi in pazienti in trattamento con PARP inibitori, nell'8% in pazienti in trattamento con Bevacizumab e nel 12% per Olaparib-Bevacizumab.

Nella coorte di pazienti in terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP gli AEs ematologici sono stati il 43.9% sul totale degli AEs rilevati, mentre quelli non ematologici il 56.1%.

Tra gli AEs di tipo ematologico, considerando tutti i gradi, i più frequenti sono stati l'anemia (21.1%), la trombocitopenia (14%) e la neutropenia (8.8%); tra gli AEs non ematologici, invece, i più comuni sono stati la nausea (15.1%), l'astenia (10.4%) e la stipsi (6.3%). Meno frequentemente sono stati riscontrati ipertensione (5.3%), dispepsia (4.7%), dolore addominale (2.3%), diarrea (1.8%), disgeusia (1.8%), insonnia (1.8%), mucosite (1.8%), cardiopalmo (1.2%), cefalea (1.2%), rialzo delle transaminasi (1.2%), edemi (0.6%) e rialzo della creatinina (0.6%).

La trombocitopenia (6.4%), la neutropenia (4.1%) e l'anemia (1.2%) sono stati gli AEs di grado uguale o superiore a 3 più comunemente osservati. Gli AEs di grado severo (\geq G3, 11.7%), ad ogni modo, sono risultati meno frequenti rispetto a quelli di grado moderato (G2, 31%) e lieve (G1, 57.3%).

Nel complesso, osservando gli AEs divisi per grado, sia ematologici che non, i più frequenti in assoluto sono stati l'anemia G2 (12.9%) e la nausea G1 (9.4%), seguiti dall'anemia G1 (7%) e dall'astenia G1 (7%).

Tra le pazienti che hanno assunto Olaparib, i principali AEs ematologici sono stati l'anemia (15.2%), la neutropenia (8.5%) e la trombocitopenia (5.1%); i principali

AEs non ematologici sono stati, invece, la nausea (23.7%), l'astenia (16.9%) e la dispepsia (8.5%). L'AE di grado uguale o superiore a 3 più comune è stato la neutropenia (1.7%).

In generale gli AEs correlati a Olaparib più frequenti in assoluto sono stati la nausea G1 (15.2%) e l'astenia G1 (13.6%), seguiti dall'anemia G1 (8.5%), dalla dispepsia G1 (8.5%) e dalla nausea G2 (8.5%).

Tra le pazienti che hanno assunto Niraparib, i principali AEs ematologici sono stati l'anemia (24.1%), la trombocitopenia (18.8%) e la neutropenia (8.9%); i principali AEs non ematologici sono stati, invece, la nausea (10.7%), l'ipertensione (8%) e l'astenia (7.1%). L'AE di grado uguale o superiore a 3 più comune è stato la trombocitopenia (9.8%).

In generale gli AEs correlati a Niraparib più frequenti in assoluto sono stati l'anemia G2 (16.1%) e la trombocitopenia \geq G3 (9.8%). Con una frequenza più bassa, invece, sono stati riscontrati anemia G1 (6.3%), trombocitopenia G1 (6.3%), ipertensione G1 (6.3%) e nausea G1 (6.3%).

Nella coorte di pazienti in terapia di mantenimento con Bevacizumab tutti gli AEs osservati sono stati di tipo non ematologico (100%).

Gli AEs più frequenti, considerando tutti i gradi, sono stati l'ipertensione (66.7%), l'astenia (16.7%), il cardiopalmo (8.3%) e l'insonnia (8.3%).

Tra gli AEs di grado uguale o superiore a 3, l'ipertensione è stato quello più comune (16.7%). Gli AEs di grado severo (\geq G3, 16.7%), in ogni caso, sono risultati meno frequenti rispetto a quelli di grado lieve (G1, 83.3%).

Nel complesso, osservando gli AEs divisi per grado, i più frequenti in assoluto sono stati l'ipertensione G1 (50%), l'astenia G1 (16.7%) e l'ipertensione \geq G3 (16.7%).

Nella coorte di pazienti in terapia di mantenimento con Olaparib-Bevacizumab sia gli AEs ematologici che quelli non ematologici si sono verificati con una frequenza del 50% sul totale degli AEs rilevati.

Tra gli AEs di tipo ematologico, considerando tutti i gradi, i più frequenti sono stati l'anemia (20.8%), la neutropenia (16.7%) e la trombocitopenia (12.5%); tra gli AEs non ematologici, invece, i più comuni sono stati la nausea (20.8%), l'astenia (12.5%), l'ipertensione (12.5%) e la mucosite (4.2%).

L'anemia (8.3%) e la nausea (4.2%) sono stati gli AEs di grado uguale o superiore a 3 più comunemente osservati. Gli AEs di grado severo (\geq G3, 12.5%), comunque, sono risultati meno frequenti rispetto a quelli di grado moderato (G2, 50%) e lieve (G1, 37.5%).

Nel complesso, osservando gli AEs divisi per grado, sia ematologici che non, i più frequenti in assoluto sono stati la neutropenia G2 (12.5%) e la nausea G2 (12.5%). Con una frequenza più bassa, invece, sono stati riscontrati anemia G2 e \geq G3 (8.3%), trombocitopenia G2 (8.3%), astenia G1 (8.3%) e ipertensione G1 (8.3%).

Tabella IV: Frequenza delle reazioni avverse per tipologia di trattamento*AEs: Adverse Events; G3: Grado 3.*

	PARP inibitori		Bevacizumab		Olaparib-Bevacizumab	
	Qualsiasi grado	≥G3	Qualsiasi grado	≥G3	Qualsiasi grado	≥G3
AEs ematologici	75 (43.9%)	20 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (50.0%)	2 (8.3%)
Anemia	36 (21.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)
Trombocitopenia	24 (14.0%)	11 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)
Neutropenia	15 (8.8%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0 (0.0%)
AEs non ematologici	96 (56.1%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	2 (16.7%)	12 (50.0%)	1 (4.2%)
Nausea	26 (15.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)
Astenia	18 (10.4%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)
Stipsi	11 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ipertensione	9 (5.3%)	0 (0.0%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)	3 (12.5%)	0 (0.0%)
Dispepsia	8 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dolore addominale	4 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrea	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Disgeusia	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Insonnia	3 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mucosite	3 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
Cardiopalmo	2 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cefalea	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rialzo delle transaminasi	2 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Edemi	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rialzo della creatinina	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Totale	171 (100.0%)	20 (11.7%)	12 (100.0%)	2 (16.7%)	24 (100.0%)	3 (12.5%)

4.4. Discontinuazione del trattamento e riduzione di dose

Delle 53 donne in terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, 22 (41.5%) hanno richiesto una discontinuazione del trattamento (5 [25%] pazienti nel gruppo trattato con Olaparib e 17 [51.5%] in quello trattato con Niraparib). In 3 (5.7%) casi la causa di tale discontinuazione è stata la comparsa di una tossicità inaccettabile (1 [5%] donna per Olaparib e 2 [6.1%] per Niraparib), mentre nei restanti 19 (35.8%) la progressione radiologica della malattia (4 [20%] pazienti nel gruppo trattato con Olaparib e 15 [45.5%] in quello trattato con Niraparib).

Le reazioni avverse (AEs) che hanno portato alla discontinuazione del trattamento con i PARP inibitori sono state la nausea G2 (3.8%) e l'astenia G2 (1.9%).

L'AE che ha causato la discontinuazione del trattamento in corso di Olaparib in una paziente è stato l'astenia G2 (5%). L'AE che ha causato la discontinuazione del trattamento in corso di Niraparib in due pazienti è stato la nausea G2 (6.1%).

In 30 (56.6%) delle 53 donne trattate con gli inibitori di PARP, inoltre, è risultata necessaria, a seguito dell'insorgenza di una o più tossicità, una riduzione di dose (7 [35%] pazienti nel gruppo Olaparib e 23 [69.7%] in quello Niraparib). Di queste, 26 (49.1%) donne hanno ridotto la dose una sola volta (5 [25%] pazienti per Olaparib e 21 [63.6%] per Niraparib), mentre le restanti 4 (7.5%) per due volte (2 [10%] donne nel gruppo Olaparib e 2 [6.1%] in quello Niraparib).

I principali AEs che hanno portato alla riduzione di dose in corso di trattamento con i PARP inibitori sono stati la trombocitopenia (20.8% di qualsiasi grado, di cui G2 5.7% e \geq G3 15.1%) e l'anemia (18.9% di qualsiasi grado, di cui G2 15.1% e \geq G3 3.8%), seguiti dalla nausea (G2 9.4%).

I principali AEs che hanno causato la riduzione di dose in corso di trattamento con Olaparib sono stati la nausea (G2 15%) e l'anemia (G2 10%). I principali AEs che hanno causato la riduzione di dose in corso di trattamento con Niraparib, invece, sono stati la trombocitopenia (33.3% di qualsiasi grado, di cui G2 9.1% e \geq G3 24.2%) e l'anemia (24.2% di qualsiasi grado, di cui G2 18.2% e \geq G3 6.0%).

Per quanto riguarda le 12 pazienti in terapia di mantenimento con Bevacizumab, 6 (50%) hanno richiesto una discontinuazione del trattamento. In 2 (16.7%) casi la

causa di tale discontinuazione è stata la comparsa di una tossicità inaccettabile, mentre nei restanti 4 (33.3%) la progressione radiologica della malattia.

L'AE che ha portato alla discontinuazione del trattamento con Bevacizumab in due pazienti è stato l'ipertensione G3 (16.7%). Non sono state previste per tale farmaco riduzioni di dose a seguito dell'insorgenza di una o più tossicità come da scheda tecnica.

Su un totale di 7 donne in terapia di mantenimento con Olaparib-Bevacizumab, 2 (28.6%) hanno richiesto una discontinuazione del trattamento. In 1 (14.3%) caso tale discontinuazione ha riguardato Olaparib e la causa è stata la comparsa di anemia G4, mentre nell'altro (14.3%) ha riguardato Bevacizumab e la causa è stata lo sviluppo di una trombosi venosa profonda.

In 5 (71.4%) delle 7 pazienti trattate con Olaparib-Bevacizumab, inoltre, è risultata necessaria, a seguito dell'insorgenza di una o più tossicità, una riduzione di dose relativamente ad Olaparib. Di queste, 3 (42.8%) donne hanno ridotto la dose una sola volta, mentre le restanti 2 (28.6%) per due volte.

Il principale AE che ha causato la riduzione di dose relativamente ad Olaparib in corso di trattamento con Olaparib-Bevacizumab è stato la nausea (42.9% di qualsiasi grado, di cui G2 28.6% e \geq G3 14.3%).

I dati dettagliati rispetto alle riduzioni di dose e discontinuazioni del trattamento applicate sono riportati in Tabella V.

Tabella V: Discontinuazione del trattamento e riduzione di dose

	PARP inibitori (n=53)	Bevacizumab (n=12)	Olaparib-Bevacizumab (n=7)
Discontinuazione trattamento	22 (41.5%)	6 (50.0%)	2 (28.6%)
Cause discontinuazione trattamento			
Tossicità	3 (5.7%)	2 (16.7%)	1 (14.3%)
Progressione di malattia	19 (35.8%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)
Altro	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)
Riduzione di dose	30 (56.6%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)
1 riduzione	26 (49.1%)	0 (0.0%)	3 (42.8%)
2 riduzioni	4 (7.5%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)

CAPITOLO 5: Discussione e conclusioni

Nonostante la chirurgia e la chemioterapia di prima linea, oltre il 70% dei tumori ovarici in stadio avanzato è destinato a recidivare. Proprio al fine di ridurre la probabilità e ritardare il più possibile la ripresa della malattia sono stati recentemente introdotti i cosiddetti farmaci di mantenimento: al giorno d'oggi quelli approvati in Italia dopo la prima linea di chemioterapia sono gli inibitori della poli-ADP-ribosio polimerasi (PARP) Olaparib e Niraparib e l'inibitore dell'angiogenesi Bevacizumab, somministrati in monoterapia oppure in associazione.

Lo studio SOLO1 è stato il primo a dimostrare l'efficacia di Olaparib nel prolungare la PFS quando utilizzato come terapia di mantenimento in prima linea nelle pazienti portatrici di una mutazione germinale e/o somatica dei geni BRCA. Lo stesso risultato, ma esteso anche alle donne con neoplasie wild-type per tale alterazione genetica, è stato raggiunto dallo studio PRIMA che ha impiegato Niraparib come mantenimento dopo la chemioterapia di prima linea. Allo stesso modo gli studi GOG-0218 e ICON7 sono stati i primi a dimostrare l'efficacia di Bevacizumab nel prolungare la PFS quando utilizzato in combinazione alla chemioterapia di prima linea e poi continuato come mantenimento in monoterapia nelle pazienti affette da carcinoma dell'ovaio avanzato. Il medesimo risultato, ma ottenuto aggiungendo Olaparib alla terapia di mantenimento in prima linea con Bevacizumab, è stato raggiunto nello studio PAOLA-1 nel sottogruppo di pazienti il cui tumore era caratterizzato da un deficit del processo di riparazione per ricombinazione omologa (HRD).

In questi studi clinici, oltre alla PFS, sono stati valutati anche i profili di tossicità dei diversi farmaci di mantenimento. Nella presente tesi abbiamo raccolto i dati relativi alle reazioni avverse (AEs) insorte in una popolazione real-life; abbiamo, quindi, confrontato tali dati con quelli presenti in letteratura, allo scopo di verificare eventuali similitudini o differenze.

Le pazienti trattate presso l'Istituto Oncologico Veneto (IOV) rappresentano una popolazione mediamente più anziana rispetto alle donne arruolate negli studi clinici. L'età media alla diagnosi delle pazienti in terapia con Olaparib, infatti, è di 60 anni nella nostra casistica e di 53 nello studio SOLO1. Per le donne trattate con

Niraparib, invece, l'età media alla diagnosi è di 63 anni nel nostro campione e di 62 nello studio PRIMA. Analogamente l'età media alla diagnosi delle pazienti in terapia con Bevacizumab è di 65 anni nella nostra casistica e di 57 nello studio ICON7. Nelle donne trattate con l'associazione Olaparib-Bevacizumab, invece, l'età media alla diagnosi è di 66 anni nel nostro campione e di 61 nello studio PAOLA-1. L'età media superiore nella nostra popolazione rispetto a quella degli studi si giustifica verosimilmente con il fatto che in quest'ultimi generalmente vengono incluse pazienti selezionate per ottimo Performance Status, assenza o minime comorbidità e terapie farmacologiche in anamnesi. In una popolazione con età media superiore rispetto a quella degli studi e non selezionata come quella che si incontra nella normale pratica clinica, gli AEs insorti a causa della terapia con Olaparib, Niraparib, Bevacizumab od Olaparib-Bevacizumab potrebbero risultare più severi, oltre che più difficili da trattate. Partendo da tale considerazione potremmo aspettarci una minore tollerabilità delle terapie di mantenimento nella nostra casistica rispetto alla letteratura, con un conseguente maggior impatto negativo in termini di qualità di vita.

Relativamente all'istotipo, allo stadio e alla presenza di mutazione dei geni BRCA1/2 e/o presenza di HRD, nella scelta della terapia di mantenimento ci si è attenuti alle indicazioni registrative e di rimborsabilità in Italia dei singoli farmaci. Per quanto riguarda lo status HRD, va tenuto presente che esso ha iniziato ad essere valutato solo dopo che la combinazione Olaparib-Bevacizumab è stata approvata, essendo necessario per l'impiego di tale terapia. Questa combinazione, però, è stata introdotta nella pratica clinica solamente a partire dal 2020, motivo per cui per una quota consistente delle nostre pazienti, già in trattamento prima di tale anno, il dato HRD non è disponibile.

Un altro dato tenuto in considerazione è stato l'outcome chirurgico, inteso come la presenza o assenza di un residuo tumorale visibile dopo la chirurgia, sia essa primaria (PDS) o di intervallo (IDS). Si tratta di un parametro importante in quanto una citoriduzione non ottimale si configura come un fattore prognostico negativo. Nella nostra casistica la maggior parte delle pazienti non presentava un residuo tumorale visibile dopo PDS o IDS (70% per Olaparib, 60.6% per Niraparib, 75% per Bevacizumab e 85.7% per Olaparib-Bevacizumab). Tale dato è in linea con

quanto riportato dagli studi condotti nello stesso setting (76.5% nello studio SOLO1, 76.9% in PRIMA, 73.2% nello studio ICON7 e 60.1% in PAOLA-1). Questo dato sottolinea come la chirurgia per carcinoma ovarico, quando eseguita in un Centro di Riferimento, garantisca il massimo risultato possibile.

Condizione necessaria per avviare una terapia di mantenimento in prima linea è l'aver ottenuto una risposta radiologica completa o parziale alla chemioterapia a base di platino.

Nello studio SOLO1 l'81.9% delle pazienti presentava una risposta radiologica completa alla chemioterapia di prima linea, mentre il 18.1% una risposta parziale. Nella nostra casistica, invece, una risposta completa è stata ottenuta nel 60% dei casi, mentre una risposta parziale nel 40%.

Il 62.9% delle donne arruolate nello studio PRIMA presentava una risposta radiologica completa alla chemioterapia di prima linea, mentre il 30.8% una risposta parziale. Nel nostro campione, invece, è stata ottenuta una risposta completa nel 48.4% dei casi, una risposta parziale nel 45.5% e una stabilità di malattia nel 6.1%.

Nello studio PAOLA-1 il 73.7% delle pazienti presentava una risposta radiologica completa alla chemioterapia di prima linea, mentre il 26.3% una risposta parziale. Nella nostra casistica, invece, una risposta completa è stata ottenuta nel 71.4% dei casi, mentre una risposta parziale nel 28.6%.

Nella totalità delle donne trattate presso lo IOV, inoltre, la risposta radiologica alla chemioterapia a base di platino (indipendentemente dal fatto che essa sia risultata completa, parziale o stabile) si è sempre associata ad un netto calo dei livelli di CA-125, indice quest'ultimo di una risposta anche bioumorale alla chemioterapia stessa e motivo per cui clinicamente si è trovata indicazione alla terapia di mantenimento anche in presenza di una stabilità radiologica di malattia in alcuni casi.

Nel nostro campione, relativamente alle pazienti sottoposte a IDS, è stato possibile valutare anche il CRS (Chemotherapy Response Score), parametro mancante negli studi clinici, che permette di avvalorare il dato di risposta al trattamento. Esso rappresenta un importante fattore prognostico in quanto possiede una correlazione significativa con la PFS. È stato dimostrato, infatti, che le donne con CRS pari a 3, quindi con un'ottima risposta alla chemioterapia neoadiuvante, presentano una

sopravvivenza notevolmente aumentata rispetto a quelle con CRS pari a 2 o 1. Nella nostra casistica solo il 4.2% delle pazienti ha ottenuto un CRS pari a 3, mentre il 33.3% ha ottenuto un CRS pari a 2 o 1. Nel restante 62.5%, invece, tale parametro non è stato valutato, o perché le donne sono state sottoposte a PDS o perché, comunque, l'uso ordinario del CRS nella pratica clinica è stato introdotto solo di recente.

Successivamente la raccolta dei dati si è concentrata sugli AEs insorti nel corso della terapia con i vari farmaci di mantenimento, con l'obiettivo di verificare se, tra la popolazione in studio e quella di riferimento della letteratura, si presentassero differenze anche in termini di profilo di tossicità.

Tra le donne in terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, gli AEs più frequenti sono stati quelli non ematologici. Su un totale di 171 tossicità, infatti, 96 (43.9%) sono stati di tipo non ematologico e 75 (56.1%) di tipo ematologico. Tra le prime, la nausea e l'astenia sono quelle più comunemente osservate. Tra le seconde, invece, a prevalere sono l'anemia e la trombocitopenia.

Nelle pazienti che hanno assunto Olaparib la nausea è l'AE più frequente in assoluto, riscontrato nel 65% dei casi. Ad essa seguono l'astenia e l'anemia, verificatesi con un'incidenza del 50% e del 35% rispettivamente. Questo risultato è in linea con i risultati dello studio SOLO1, nel quale l'AE principale è stato la nausea (77%), seguito dall'astenia (63%) e dall'anemia (40%).

Questi dati suggeriscono che, nonostante gli AEs rilevati siano gli stessi per tipologia, le incidenze con cui essi si sono presentati nella nostra casistica sono inferiori rispetto a quelle con cui si sono manifestati in letteratura.

Confrontando i nostri risultati con quelli provenienti dallo studio PRIMA, che ha portato all'approvazione di Niraparib come terapia di mantenimento in prima linea, possiamo osservare come l'AE più comune coincida. Sia nel nostro campione che nello studio clinico, infatti, l'anemia è la tossicità più frequentemente riscontrata, con un'incidenza del 63.6% nel primo caso e del 63.4% nel secondo. La trombocitopenia, invece, che nella nostra casistica compare al secondo posto tra gli AEs principali con un'incidenza del 51.5%, nello studio PRIMA presenta un'incidenza del 45.9%, collocandosi al terzo posto. Nel nostro campione, infine, la nausea si colloca al terzo posto con un'incidenza del 42.4%, mentre nello studio

clinico compare al secondo posto, avendo un'incidenza maggiore rispetto alla trombocitopenia (57.4%).

In questo caso, differentemente da Olaparib, gli AEs rilevati nella nostra popolazione e in quella arruolata nello studio PRIMA sono gli stessi per tipologia e sono simili anche per incidenza, sebbene nel primo caso la trombocitopenia prevalga sulla nausea, mentre nel secondo la nausea si verifichi più comunemente rispetto alla trombocitopenia.

Una chiara differenza tra le pazienti trattate da pratica clinica presso lo IOV e quelle degli studi SOLO1 e PRIMA riguarda l'incidenza degli AEs di grado uguale o superiore a 3. Nella nostra casistica, infatti, solo 12 delle 53 donne trattate con i PARP inibitori hanno manifestato almeno un AE di grado severo, con un'incidenza pari al 22.6%. In letteratura, invece, tale incidenza risulta nettamente superiore, attestandosi al 39% nello studio SOLO1 e superando addirittura il 70% nello studio PRIMA.

Anche altri AEs osservati negli studi SOLO1 e PRIMA sono stati osservati anche nella nostra popolazione in studio: tra le tossicità ematologiche la neutropenia; tra quelle non ematologiche la stipsi, l'ipertensione, la dispepsia, il dolore addominale, la diarrea, la disgeusia, l'insonnia e la cefalea. Tra gli AEs comparsi nella popolazione in studio, ma assenti negli studi SOLO1 e PRIMA vi sono, invece, la mucosite, il cardiopalmo, l'ipertransaminasemia, gli edemi e l'ipercreatininemia.

Nel nostro campione gli AEs correlati alla terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP sono stati per la maggior parte di grado lieve. Nonostante ciò, in alcuni casi essi hanno comunque portato alla discontinuazione del trattamento o alla riduzione della dose somministrata. Complessivamente, 3 (5.7%) delle 53 pazienti in terapia con tali farmaci hanno discontinuato il trattamento e 30 (56.6%) hanno ridotto la dose somministrata. Delle 20 donne in terapia con Olaparib, in particolare, 1 (5%) è andata incontro alla discontinuazione del trattamento e 7 (35%) alla riduzione della dose somministrata. Nello studio SOLO1 queste percentuali erano rispettivamente dell'11.5% e del 28.5%. Delle 33 donne in terapia con Niraparib, invece, 2 (6.1%) sono andate incontro alla discontinuazione del trattamento e 23 (69.7%) alla riduzione della dose somministrata. Nello studio PRIMA queste percentuali erano rispettivamente del 12% e del 70.9%.

Nella nostra casistica si osserva, quindi, una minor incidenza di AEs di grado uguale o superiore a 3 ed un minor tasso di discontinuazione del trattamento. Ciò potrebbe essere legato alla curva di apprendimento dei clinici nella gestione degli effetti collaterali legati ai nuovi farmaci che permette, quindi, spesso una miglior gestione degli stessi nella pratica clinica. Inoltre, avendo precedentemente impiegato i PARP inibitori anche nel setting della recidiva ovarica sensibile al platino, nel corso degli anni è stata acquisita un'esperienza sempre maggiore nella gestione degli AEs insorti durante la terapia con Olaparib e Niraparib, consentendo in questo modo di prevenire l'insorgenza di tossicità così gravi da rendere necessaria l'interruzione definitiva del trattamento con tali farmaci.

È interessante notare che, per indicazione regolatoria, una paziente con un peso corporeo ≤ 77 kg e una conta piastrinica ≤ 150.000 μL deve assumere Niraparib ad un dosaggio di 200 mg, e non di 300 mg, per via dell'elevata probabilità che la terapia con questo farmaco possa essere poco tollerata. Tale accorgimento, adottato routinariamente nella nostra coorte di pazienti, è stato adottato, invece, nello studio PRIMA con un emendamento a studio già avviato, ed ha ridotto notevolmente la comparsa di AEs di grado severo e, conseguentemente, anche l'esigenza di discontinuare il trattamento a causa degli stessi.

Le differenze rilevabili nella percentuale di discontinuazione del trattamento, minore nella nostra casistica e maggiore negli studi clinici, possono essere spiegate tenendo conto del fatto che nella popolazione in studio oltre l'80% degli AEs sono stati di grado lieve o moderato, quindi la riduzione della dose somministrata, associata alla terapia sintomatica concomitante, è stata sufficiente a consentire la prosecuzione del trattamento senza dover ricorrere all'interruzione definitiva dello stesso.

Per quanto riguarda la discontinuazione del trattamento con gli inibitori di PARP, nella nostra casistica è stata causata dalla nausea e dall'astenia. Anche nello studio SOLO1 le donne hanno discontinuato il trattamento soprattutto a causa della nausea e dell'astenia. Nello studio PRIMA, invece, le cause principali di discontinuazione del trattamento sono state la trombocitopenia e la leucopenia.

Nel nostro campione la riduzione della dose somministrata è avvenuta nella maggior parte dei casi a causa della trombocitopenia, in linea con il fatto che essa

è stata anche la tossicità che, nel corso della terapia con i PARP inibitori, si è presentata più volte di grado severo. Altre cause comuni che hanno portato a ridurre la dose somministrata sono state l'anemia e la nausea.

Tra le pazienti in terapia di mantenimento con Bevacizumab, l'ipertensione è risultato essere l'AE più frequente in assoluto, osservato nel 66.7% dei casi. Ad essa segue l'astenia, con un'incidenza del 16.7%. Questi dati non sono linea con la letteratura esistente sulla tossicità dell'antiangiogenico: nello studio ICON7, infatti, l'AE più comune è stato il sanguinamento mucocutaneo, riscontrato nel 36% dei casi. L'ipertensione, invece, compare al secondo posto, con un'incidenza nettamente più bassa rispetto alla popolazione in studio (18%).

L'osservazione nella nostra coorte di pazienti di un tasso maggiore di ipertensione, potrebbe derivare dal fatto che in una popolazione real-life è più comune che le pazienti presentino in anamnesi un'ipertensione che, seppur in controllo farmacologico, potrebbe alterarsi durante un trattamento con Bevacizumab.

Altri AEs insorti nelle donne trattate da pratica clinica presso lo IOV, ma non in quelle arruolate nello studio clinico, sono il cardiopalmo e l'insonnia.

Nonostante queste differenze in termini di tossicità più frequentemente rilevate, l'incidenza degli AEs totali verificatisi nella nostra casistica è inferiore rispetto a quella degli AEs totali manifestatisi nello studio ICON7: nel primo caso tale incidenza è pari al 66.7%, mentre nel secondo al 100%.

Anche l'incidenza degli AEs di grado uguale o superiore a 3 è diversa: nel nostro campione essa è pari al 16.7%, mentre nello studio ICON7 al 66%.

Complessivamente, solo 2 (16.7%) delle 12 pazienti in terapia con Bevacizumab sono andate incontro alla discontinuazione del trattamento in seguito alla comparsa di una tossicità inaccettabile. In entrambi i casi la causa di tale discontinuazione è stata l'ipertensione di grado severo. Anche nello studio ICON7 si osservano dati simili, sia dal punto di vista della percentuale di discontinuazione del trattamento (17%), sia per quanto riguarda la causa di questa discontinuazione (ipertensione).

La discontinuazione del trattamento, dopo l'eventuale terapia sintomatica, è l'unica misura adottabile per gestire gli AEs correlati alla terapia con Bevacizumab, non essendo previste per tale farmaco riduzioni della dose somministrata.

Tra le donne in terapia di mantenimento con la combinazione Olaparib-Bevacizumab, gli AEs ematologici e quelli non ematologici sono comparsi con la medesima frequenza. Su un totale di 24 tossicità, infatti, la metà sono di tipo ematologico e l'altra metà di tipo non ematologico.

Sia nella nostra casistica che nello studio PAOLA-1, grazie al quale l'associazione Olaparib-Bevacizumab è stata approvata come terapia di mantenimento in prima linea, la nausea è l'AE principale, osservato con un'incidenza del 57.1% nel primo caso e del 53% nel secondo. L'astenia, invece, che nel nostro campione presenta un'incidenza del 42.9%, nello studio clinico si manifesta con un'incidenza del 53%, pari, quindi, a quella della nausea. L'ipertensione, infine, che nello studio PAOLA-1 presenta un'incidenza del 46%, nella nostra casistica si manifesta con un'incidenza del 42.9%, pari, quindi, a quella dell'astenia.

Dunque, sebbene l'astenia sia meno comune nella nostra popolazione rispetto alla letteratura, gli AEs rilevati nell'uno e nell'altro caso sono di fatto paragonabili sia per tipologia che per incidenza.

Similmente a quanto visto per gli inibitori di PARP e per Bevacizumab, anche nel caso della terapia di combinazione Olaparib-Bevacizumab l'incidenza degli AEs di grado uguale o superiore a 3 è minore nel nostro campione rispetto allo studio PAOLA-1: a manifestare almeno un AE di grado severo, infatti, è stato il 42.9% delle pazienti trattate da pratica clinica presso lo IOV contro il 57% di quelle incluse nello studio clinico.

Altri AEs insorti sia nello studio PAOLA-1 che nella popolazione in studio sono stati l'anemia, la neutropenia e la trombocitopenia. Un AE presente nella popolazione in studio, ma assente nello studio PAOLA-1 è stato, invece, la mucosite.

Complessivamente, la comparsa di una tossicità inaccettabile ha fatto sì che 1 (14.3%) delle 7 donne in terapia con l'associazione Olaparib-Bevacizumab discontinuasse il trattamento e 5 (71.4%) riducessero la dose somministrata. Nello studio PAOLA-1 queste percentuali erano rispettivamente del 20% e del 41%. Le discontinuazioni del trattamento e le riduzioni della dose somministrata sono state causate, sia nella nostra casistica che nello studio clinico, dall'insorgenza di AEs correlati alla terapia con Olaparib.

Nella popolazione in studio gli AEs verificatisi durante la terapia di combinazione Olaparib-Bevacizumab, oltre ad essere legati per lo più all'assunzione del PARP inibitore, sono stati per la maggior parte di grado lieve o moderato. Di conseguenza, la riduzione della dose di Olaparib somministrata, eventualmente accompagnata da una terapia sintomatica concomitante, è bastata a consentire la prosecuzione del trattamento e ad evitare l'interruzione definitiva dello stesso. Questo ci permette di capire perché nella nostra popolazione si riscontri una percentuale più bassa di discontinuazione del trattamento (a fronte di una percentuale più alta di riduzione della dose somministrata) rispetto alla letteratura.

Per quanto riguarda la discontinuazione del trattamento con Olaparib, l'unico caso osservato nel nostro campione è stato causato dall'anemia. Anche nello studio PAOLA-1 la causa principale di discontinuazione del trattamento è stata l'anemia, seguita dalla nausea. Nella nostra casistica la riduzione della dose di Olaparib somministrata è avvenuta il più delle volte a causa della nausea, essendo quest'ultima la tossicità che, insieme all'anemia, si è presentata più frequentemente di grado severo nel corso della terapia con l'associazione Olaparib-Bevacizumab.

Durante la terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP il 75.5% delle pazienti nella nostra casistica non è andato incontro a progressione di malattia, ottenendo una risposta completa nel 49.1% dei casi (70% per Olaparib e 36.4% per Niraparib) e una stabilità di malattia nel 26.4% (20% per Olaparib e 30.2% per Niraparib). Anche nelle donne in terapia di mantenimento con Bevacizumab i dati sulla miglior risposta radiologica al trattamento sono stati positivi: si è verificata, infatti, una risposta completa nel 41.7% dei casi, una risposta parziale nell'8.3% e una stabilità di malattia nel 25%. Nel corso della terapia di mantenimento con la combinazione Olaparib-Bevacizumab, infine, nessuna paziente nel nostro campione è andata incontro a progressione di malattia, ottenendo una risposta completa nel 71.4% dei casi, una risposta parziale nel 14.3% e una stabilità di malattia nel 14.3%.

Andando a considerare il Platinum Free Interval (PFI), altro parametro che ci consente di valutare l'efficacia delle varie terapie di mantenimento, possiamo notare come il 9.7% delle donne trattate da pratica clinica presso lo IOV sia andato incontro ad una recidiva di malattia dopo oltre 12 mesi dall'ultimo ciclo di chemioterapia a base di platino (15% per Olaparib e 12.1% per Niraparib) e il

62.5% di esse non abbia mostrato evidenza di recidiva nel periodo di studio considerato (70% per Olaparib, 51.5% per Niraparib, 58.3% per Bevacizumab e 100% per Olaparib-Bevacizumab).

Questi dati, in una popolazione real-life le cui caratteristiche si discostano almeno in parte da quelle ideali delle popolazioni selezionate per gli studi clinici, confermano l'efficacia di Olaparib, Niraparib, Bevacizumab e dell'associazione Olaparib-Bevacizumab nel preservare la risposta ottenuta con la chemioterapia di prima linea e nel ritardare per quanto possibile la ripresa della malattia.

I dati raccolti nel presente lavoro, inoltre, permettono di confermare la sicurezza di questi farmaci dal punto di vista degli AEs ad essi correlati, tanto che l'incidenza degli AEs di grado severo è risultata minore nella nostra casistica, rispetto alla letteratura, in tutte e quattro le terapie di mantenimento analizzate.

Osservando i dati relativi al profilo di tossicità dei PARP inibitori, possiamo affermare che si tratti di farmaci complessivamente sicuri. Nella maggior parte dei casi in cui AEs inaccettabili, principalmente l'anemia e la nausea, hanno richiesto una riduzione della dose somministrata, la dose ridotta è stata poi assunta continuativamente senza dover ricorrere alla discontinuazione del trattamento. Anche Bevacizumab si è dimostrato un farmaco ben tollerato: la discontinuazione del trattamento, unica misura adottabile per gestire le tossicità ad esso correlate, è stata richiesta solo in un numero limitato di casi. Per quanto riguarda la combinazione Olaparib-Bevacizumab, infine, la riduzione della dose somministrata relativamente ad Olaparib come conseguenza dell'insorgenza di AEs inaccettabili, tra cui la nausea e l'astenia, ha permesso nella maggior parte dei casi di continuare il trattamento senza doverlo interrompere.

È interessante notare che, ad un follow-up mediano di 16.7 mesi dall'inizio del trattamento con i vari farmaci di mantenimento, non sono state riscontrate, diversamente dagli studi clinici, tossicità di particolare rilevanza legate alla somministrazione di Olaparib e Niraparib, quali ad esempio casi di leucemia mieloide acuta o sindrome mielodisplastica.

Va sottolineato, tuttavia, come la piccola numerosità della nostra casistica, soprattutto per quanto riguarda alcune combinazioni di farmaci, possa avere in parte limitato la nostra capacità di cogliere eventi avversi più rari. Inoltre, trattandosi

di uno studio retrospettivo, non è possibile escludere che vi possa essere stato un reporting incompleto di alcuni AEs. Tali caratteristiche potrebbero in parte limitare i risultati del nostro studio che dovrebbero essere confermati in una coorte di maggiori dimensioni.

Concludendo, il nostro studio retrospettivo ha confermato in una popolazione di pazienti real-life l'efficacia e la sicurezza di Olaparib, Niraparib, Bevacizumab e dell'associazione Olaparib-Bevacizumab come terapie di mantenimento in prima linea del carcinoma ovarico evidenziando, anche in questa popolazione non selezionata, risultati simili, se non migliori, a quelli degli studi clinici in termini di profilo di tossicità.

BIBLIOGRAFIA

1. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* maggio 2017;41:3–14.
2. LG 502 AIOM_Ca ovaio 2021.pdf.
3. 2019_LG_AIOM_Ovaio.pdf.
4. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* agosto 2020;9(4):47–47.
5. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of Symptoms of Ovarian Cancer in Women Presenting to Primary Care Clinics.
6. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet.* giugno 2021;397(10290):2182–93.
7. Clarke-Pearson DL. Screening for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2009;
8. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citato 1 maggio 2023].
9. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors. *J Toxicol Environ Health Part B.* 20 marzo 2008;11(3–4):301–21.
10. Kolaheer F, Van Der Pols JC, Bain CJ, Marks GC, Hughes MC, Whiteman DC, et al. Meat, fish, and ovarian cancer risk: results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* giugno 2010;91(6):1752–63.
11. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous Hormones and Ovarian Cancer: Epidemiology and Current Hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 gennaio 2005;14(1):98–107.

12. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* ottobre 2018;80:11–27.
13. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol.* 2018;85(1–2):41–9.
14. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis. *Am J Pathol.* maggio 2004;164(5):1511–8.
15. Kurman RJ, Shih IM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am J Pathol.* aprile 2016;186(4):733–47.
16. Bristow R, Armstrong D. Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Ovarian Cancer E-Book. Elsevier Health Sciences; 2015. 249 p.
17. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* dicembre 2018;32(6):943–64.
18. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183–203.
19. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 27 marzo 2019;12(1):28.
20. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *Am J Roentgenol.* giugno 2016;206(6):1351–60.
21. O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2022;2424:3–10.
22. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma:

ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* ottobre 2013;24 Suppl 6:vi24-32.

23. Trimbos JB. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* maggio 2017;41:60–70.
24. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of Residual Tumor on Outcome in Ovarian Cancer Patients With FIGO Stage IV Disease: An Exploratory Analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol.* giugno 2010;17(6):1642–8.
25. Pignata S, Cannella L, Leopardo D, Pisano C, Bruni GS, Facchini G. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.* 28 aprile 2011;303(2):73–83.
26. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Tarhan MO. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2.
27. D’Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair.* novembre 2018;71:172–6.
28. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer.* giugno 2016;60:49–58.
29. Neff RT, Senter L, Salani R. BRCA mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol.* 1 agosto 2017;9(8):519–31.
30. George A, Kaye S, Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* maggio 2017;14(5):284–96.
31. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1 febbraio 2014;20(3):764–75.

32. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 30 giugno 2011;474(7353):609–15.
33. Lord CJ, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. febbraio 2016;16(2):110–20.
34. Valabrega G, Scotto G, Tuninetti V, Pani A, Scaglione F. Differences in PARP Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: Mechanisms of Action, Pharmacology, Safety, and Efficacy. *Int J Mol Sci*. gennaio 2021;22(8):4203.
35. Konstantinopoulos PA, Lheureux S, Moore KN. PARP Inhibitors for Ovarian Cancer: Current Indications, Future Combinations, and Novel Assets in Development to Target DNA Damage Repair. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. maggio 2020;(40):e116–31.
36. Cecere SC, Giannone G, Salutari V, Arenare L, Lorusso D, Ronzino G, et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA 1–2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. *Gynecol Oncol*. gennaio 2020;156(1):38–44.
37. lynparza-epar-product-information_it.pdf [Internet]. [citato 29 luglio 2023].
38. Maiorano BA, Maiorano MFP, Maiello E. Olaparib and advanced ovarian cancer: Summary of the past and looking into the future. *Front Pharmacol*. 2023;14:1162665.
39. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. settembre 2017;18(9):1274–84.
40. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27 dicembre 2018;379(26):2495–505.

41. Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisianskaya A, et al. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol.* ottobre 2021;163(1):41–9.
42. [zejula-epar-product-information_it.pdf](#) [Internet]. [citato 31 luglio 2023].
43. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. *Gynecol Oncol.* aprile 2018;149(1):214–20.
44. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 19 dicembre 2019;381(25):2391–402.
45. Lee A. Niraparib: A Review in First-Line Maintenance Therapy in Advanced Ovarian Cancer. *Target Oncol.* novembre 2021;16(6):839–45.
46. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 14 febbraio 2017;8(7):12389–405.
47. Garcia A, Singh H. Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol.*
48. [avastin-epar-product-information_it.pdf](#) [Internet]. [citato 9 ottobre 2023].
49. Marchetti C, Muzii L, Romito A, Benedetti Panici P. First-line treatment of women with advanced ovarian cancer: focus on bevacizumab. *OncoTargets Ther.* febbraio 2019;Volume 12:1095–103.
50. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 29 dicembre 2011;365(26):2484–96.
51. Haunschild CE, Tewari KS. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer. *Future Oncol.* marzo 2020;16(7):225–46.

52. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, 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*. 10 giugno 2012;30(17):2039–45.
53. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 1 maggio 2014;32(13):1302–8.
54. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 dicembre 2019;381(25):2416–28.
55. Pignata S, Cecere S, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. novembre 2017;28:viii51–6.
56. Santoro A, Angelico G, Piermattei A, Inzani F, Valente M, Arciuolo D, et al. Pathological Chemotherapy Response Score in Patients Affected by High Grade Serous Ovarian Carcinoma: The Prognostic Role of Omental and Ovarian Residual Disease. *Front Oncol*. 19 agosto 2019;9:778.