



MITO XXI

Ruolo della chirurgia citoriduttiva terziaria nel carcinoma ovarico recidivante

PRIMA RELAZIONE DI AVANZAMENTO

21 GIUGNO 2018

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", IRCCS, Napoli

**I dati contenuti in questo report sono CONFIDENZIALI per i partecipanti allo studio.
Non è consentito farne alcun uso.**

BASI DI PARTENZA SCIENTIFICA

La chirurgia citoriduttiva rappresenta il cardine del trattamento multimodale in donne con carcinoma ovarico avanzato (COA) di nuova diagnosi. Gli sforzi chirurgici al tempo della citoriduzione primaria dovrebbero essere massimali e finalizzati a rimuovere tutta la malattia macroscopicamente visibile; il volume tumorale residuo rappresenta, infatti, uno dei principali fattori condizionanti la sopravvivenza di donne con COA [McGee J et al. 2017]. Attenzione crescente è stata rivolta nell'ultimo decennio al ruolo della chirurgia in donne con recidiva di carcinoma ovarico [Bristow RE et al. 2009]. Gli studi multicentrici DESKTOP, coordinati dal gruppo cooperativo AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), hanno indagato sul ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria in un gruppo selezionato di pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. In primo luogo, retrospettivamente, si è indagato sul valore della citoriduzione secondaria completa, e i fattori identificati come predittivi di residuo tumorale assente sono stati organizzati a creare uno score ('AGO score') [Harter P et al. 2006]. Successivamente l'AGO score è stato validato prospetticamente [Harter P et al. 2011]. In ultimo, lo studio DESKTOP III ha indagato sul valore della citoriduzione chirurgica secondaria confrontando, in modo prospettico randomizzato, gli outcomes oncologici di donne sottoposte a chirurgia seguita da chemioterapia vs chemioterapia esclusiva. I risultati preliminari, recentemente pubblicati, dello studio DESKTOP III, supportano l'importanza della chirurgia citoriduttiva secondaria in pazienti selezionate con recidiva di carcinoma ovarico. Sebbene in attesa di dati maturi che consentano di valutare adeguatamente l'impatto della chirurgia ripetitiva sulla sopravvivenza globale, i risultati finora pubblicati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo ($p < 0.001$) della sopravvivenza libera da progressione nel braccio 'chirurgico' e ancor più in pazienti con residuo tumorale assente al termine della chirurgia citoriduttiva secondaria (5.6 e 7.2 mesi rispettivamente) [Du Bois A et al. 2017].

Nonostante i promettenti risultati in ambito chirurgico secondario, l'introduzione nella pratica clinica di farmaci target quali i PARP inibitori potrebbe cambiare lo scenario e il management di donne con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico.

Inoltre, è ancora da definire il ruolo della chirurgia citoriduttiva al tempo della seconda recidiva (chirurgia citoriduttiva terziaria, CCT), data la difficoltà ad ottenere larghe serie retrospettive di pazienti e la selezione che viene a stabilirsi intrinsecamente all'interno di una popolazione lungo-sopravvivate [Falcone F et al. 2017, Fotopoulou C et al. 2013, Tang J et al. 2013, Hizli D et al. 2012, Fotopoulou C et al. 2011, Shih KK et al. 2010, Gultekin M et al. 2008, Karam AK et al. 2007, Leitao MM et al. 2004]. In particolare resta da confermare l'ottenimento di un residuo tumorale assente quale obiettivo primario di una CCT, e sono da identificare i fattori predittivi di una citoriduzione completa. Considerata l'elevata complessità tecnica associata a una chirurgia ripetitiva, un'accurata selezione delle pazienti e dei centri di trattamento sembra essere mandatoria, al fine di massimizzare le probabilità di ottenere una citoriduzione chirurgica completa e minimizzare le complicanze potenzialmente derivabili dall'esecuzione di procedure chirurgiche complesse. In generale, la probabilità di ottenere una citoriduzione completa dipende dalle caratteristiche della paziente, dalla diffusione di malattia e dalla 'qualità' della chirurgia [Greggi S et al. 2016]. Nonostante importanti sforzi siano stati fatti nel tentativo di disegnare modelli in grado di predire accuratamente gli outcomes di una chirurgia citoriduttiva, tale predizione resta un'area di controversia e ambiguità clinica. È utile, pertanto, intraprendere uno studio internazionale multicentrico allo scopo di valutare retrospettivamente il ruolo della CCT in pazienti con seconda recidiva di carcinoma ovarico.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Valutare l'impatto della CCT sulla sopravvivenza di pazienti con seconda recidiva di carcinoma ovarico;
- Determinare, in ambito terziario, i fattori predittivi di citoriduzione chirurgica completa;
- Elaborare uno score che consenta di predire accuratamente gli outcomes chirurgici, da utilizzare per selezionare pazienti da candidare a CCT (tale score sarà validato successivamente in un trial prospettico).

CRITERI DI ARRUOLAMENTO

Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> - Donne con seconda recidiva di carcinoma ovarico/tubarico/peritoneale sottoposte a CCT nel decennio 2005-2015; - Performance status (ECOG) 0-1 al tempo della CCT; - Intervallo libero da trattamento ≥ 6 mesi dal completamento della chemioterapia di prima/seconda linea.
Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti sottoposte a chirurgia terziaria a scopo strettamente palliativo; - Performance status (ECOG) >1 al tempo della CCT; - Recidiva esclusivamente sierologica (CA125 sierico >35 UI/mL); - Tumori invasivi ovarici/tubarici/peritoneali non epiteliali o border-line; - Intervallo libero da trattamento <6 mesi dal completamento della chemioterapia di prima/seconda linea. - Ulteriore neoplasia trattata con intervento chirurgico addominale o utilizzando terapie che potrebbero interferire con il trattamento della recidiva di carcinoma ovarico/tubarico/peritoneale.

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio osservazionale: multicentrico, retrospettivo.

Lo studio coinvolgerà centri di riferimento oncologico appartenenti ai gruppi cooperativi nazionali MITO, AGO e NOGGO.

I dati saranno raccolti in un database dedicato e accessibile on line per i centri partecipanti (<https://usc-intnapoli.net/servizi/>). L'analisi complessiva dei dati sarà effettuata presso l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli Fondazione 'G. Pascale' (centro coordinatore).

ANALISI STATISTICA

Variabili categoriali e continue saranno riportate come frequenze e percentuali e come mediane e range, rispettivamente. L'importanza relativa delle variabili come predittori indipendenti di sopravvivenza sarà valutata con analisi multivariata di Cox (progettata per includere solo variabili risultate avere $p < 0.10$ all'analisi univariata). Un'analisi di regressione logistica sarà effettuata per identificare fattori predittivi di citoriduzione chirurgica completa. L'analisi di sopravvivenza sarà effettuata con metodo Kaplan–Meier, e le curve saranno confrontate con log-rank test. La significatività statistica sarà data per valori di $p < 0.05$. La necessità di un consenso informato specifico dipenderà dalla regolamentazione vigente in ciascuna istituzione partecipante.

DIMENSIONI DEL CAMPIONE E TEMPI DELLO STUDIO

Approvazione Comitato Etico: 28.02.2018 (Comitato Etico IRCCS Pascale protocollo n 35/17).

Arruolamento atteso: 400 pazienti

Durata dello studio: 24 mesi (inclusa elaborazione dati)

COORDINAMENTO INTERNAZIONALE

Stefano Greggì, MD, PhD

s.greggi@istitutotumori.na.it

Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", IRCCS, Napoli

CONTATTI PER LA REGISTRAZIONE

Francesca Falcone (francesca.falcone3@libero.it)

Lucia Sparavigna (l.sparavigna@istitutotumori.na.it)

SITUAZIONE ATTUALE ARRUOLAMENTO IN CORSO

Country	Sites	Group	PI	Recruitment
	Naples, National Cancer Institute	MITO	Greggì S.	Active
	Berlin, Charité Medical University	AGO/NOGGO	Sehouli J.	Pending
	Essen, Kliniken Essen Mitte	AGO	Du Bouis A.	Pending
	London, Imperial College	AGO/NOGGO	Fotopoulou C.	Pending