

# SINOSSI

Versione protocollo 1.0 del 23 Marzo 2020

Titolo	<p><b>RECHALLENGE CON DOXORUBICINA LIPOSOMALE PEGILATA IN AGGIUNTA ALLA TRABECTEDINA NELLA RECIDIVA DI TUMORE OVARICO: STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO (REPRAB study – MITO 36).</b></p>
Numero EudraCT	2017-004690-14
Background	<p>Secondo il National Cancer Institute, sarebbero stati diagnosticati circa 22.280 nuovi casi di carcinoma ovarico (OC) e 14.240 pazienti sarebbero morti di questa malattia nel 2016, rappresentando la quinta causa più comune di morte per cancro nelle donne negli Stati Uniti [1]. Sebbene ci sia stato un prolungamento della sopravvivenza nell'ultimo decennio, l'80% dei tumori in fase avanzata recidiverà dopo il trattamento primario [2].</p> <p>Le pazienti che si presentano con una recidiva con intervallo libero dal platino (PFI) inferiore a 6 mesi sono trattate con monoterapie sequenziali tra cui: paclitaxel settimanale, gemcitabina, doxorubicina liposomiale pegilata e topotecan, ciascuno con un tasso di risposta inferiore al 10%.</p> <p>Al contrario, le pazienti con recidiva completamente sensibile al platino (PS) (&gt; 12 mesi) ricevono in genere una terapia di seconda linea basata sul rechallenge con regimi contenenti platino con tassi di risposta che vanno dal 30% al 75% [3].</p> <p>Tra le pazienti con recidiva completamente sensibile al platino, quelle con malattia parzialmente sensibile (&gt;6 ma &lt; 12 mesi) (PPS), presentano un tasso di risposta sostanzialmente più basso ad una nuova terapia con platino (27–33%) [4]. Le donne con malattia PPS rappresentano il 20–40% [5,6] di tutte le pazienti.</p> <p>È stato proposto che l'estensione della PFI attraverso l'intercalazione di una terapia non al platino prima del successivo rechallenge con platino possa aumentare la probabilità di risposta a un successivo trattamento a base di platino [5-11].</p>
Razionale	<p>Negli ultimi decenni, le evidenze cliniche hanno suggerito il ruolo di meccanismi instabili e non ereditabili di resistenza acquisita ai farmaci</p>

chemioterapici e alle terapie Target. Ci sono molti esempi di casi in cui i pazienti rispondono alla reintroduzione dello stesso farmaco (rechallenge del farmaco) in caso di recidiva di malattia. Tra questi, il rechallenge con il platino nel carcinoma ovarico ricorrente (ROC) sensibile al platino rappresenta un caso unico e convincente di ri-esposizione alla chemioterapia nell'algoritmo del trattamento del tumore ovarico.

A differenza della recidiva del platino, non esiste ancora alcuna esperienza pubblicata sul rechallenge con altri farmaci citotossici, come doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) e / o la trabectedina nelle pazienti che sviluppano recidive multiple.

Sono disponibili solo pochi dati sul rechallenge dell'antraciclina nel carcinoma mammario con risultati positivi in termini di efficacia e tollerabilità. La principale limitazione al ritrattamento con le antracicline è correlata al profilo di tossicità del farmaco, in particolare la tossicità cardiaca cumulativa [12,13]. I dati suggeriscono, tra l'altro, l'efficacia di PLD nel rechallenge delle antracicline [14,15,16-18]. In particolare, è stata condotta un'analisi di un ampio set di pazienti con carcinoma mammario metastatico che sono stati pretrattati con antraciclina con l'obiettivo di valutare l'efficacia del rechallenge con antraciclina in particolare usando PLD. È interessante notare che l'autore ha registrato un tasso di beneficio clinico complessivo (CBR) da rechallenge con PLD del 37,2% (IC 95%, 32,4 - 42,0).

Il razionale del rechallenge PLD e trabectedina nella recidiva di tumore ovarico deve essere ricercato sul meccanismo eterogeneo di azione della trabectedina. Essa interferisce con il gene Multi Drug Resistance 1 (MDR1), che codifica per una glicoproteina di membrana (Pgp) coinvolta nell'estruzione delle antracicline dalla cellula prima che raggiungano il nucleo [19]. Pertanto è ragionevole ipotizzare che la trabectedina in combinazione con PLD - anche nei casi già stati esposti a questo farmaco - potrebbe ripristinare la sensibilità delle cellule tumorali alle antracicline.

Tipo di studio	Studio prospettico multicentrico di fase II
----------------	---

<p>Disegno dello studio</p>	<div style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A[Relapsed OC with a Progression Free interval of 6-12 months after platinum-based CT] --&gt; B[PLD 30 mg/m2 1 hour iv + Trabectedin 1.1.mg/m2 3-hours iv on Day 1 q3w Up to 6 cycle or PD *]     B --&gt; C[At PD platinum rechallenge is mandatory unless refused by the patient]             </pre> </div> <p><i>(anche le pazienti con recidiva di EOC completamente sensibili al platino e non in grado di ricevere o non disposte a ricevere altri trattamenti a base di platino, e che hanno precedentemente ricevuto PLD)</i></p> <p><i>Possono essere arruolate le pazienti non precedentemente trattate con Trabectedina e che possono ricevere PLD più Trabectedina.</i></p> <p><i>* Le pazienti con beneficio clinico possono continuare la terapia oltre il sesto ciclo.</i></p>
<p>Obiettivi primari</p>	<p>Dimostrare che il rechallenge con la combinazione doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) e trabectedina (Yondelis®) è attivo (tasso di risposta obiettiva) nelle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico che hanno già ricevuto PLD ed hanno recidivato entro 6-12 mesi dalla fine dell'ultimo platino o oltre 12 mesi dall'ultimo platino e non sono in grado di ricevere o non sono disposte a ricevere altri trattamenti al platino.</p>
<p>Obiettivi secondari</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpoint traslazionale *: definire la correlazione tra valutazione genetica, inclusi i geni BRCA1/2, trattamento e prognosi nel carcinoma ovarico epiteliale (EOC) e valutare come il modello genetico si evolve nel corso dei trattamenti.</li> <li>• Analizzare il profilo di sicurezza, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), del trattamento ripetuto con trabectedina e PLD.</li> <li>• Valutare il tempo di inizio alla successiva chemioterapia e la sopravvivenza globale dalla somministrazione della successiva linea.</li> <li>• Durata della Risposta</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di beneficio clinico a 24 settimane</li> <li>• Valutare la risposta sierologica del CA-125.</li> <li>• Analizzare la qualità di vita (QoL) utilizzando the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30) (Appendix I) and the Quality of Life Questionnaire-OV28 (QLQ-OV28) (Appendix II)</li> </ul> <p style="text-align: center;">* Solo i centri selezionati parteciperanno a questo endpoint</p>
<p>Criteria di inclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età ≥ 18 anni</li> <li>• Diagnosi istologica o citologica documentata di carcinoma ovarico epiteliale invasivo, carcinoma peritoneale primario o carcinoma delle tube di Falloppio</li> <li>• Pazienti parzialmente sensibili al platino o completamente sensibili al platino che non sono in grado o non sono disposti a ricevere altri trattamenti aa base di platino, e che hanno precedentemente ricevuto doxorubicina liposomiale pegilata (in associazione con carboplatino o da sola).</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0-1.</li> <li>• Le pazienti all'ingresso nello studio deve avere malattia misurabile documentata radiograficamente, come da criteri RECIST 1.1 (l'aumento del CA-125 non supportato dall'evidenza radiologica di malattia non è accettato come criterio per definire la progressione).</li> <li>• La paziente deve poter assumere desametasone endovena o altro corticosteroide equivalente.</li> <li>• I seguenti parametri devono essere rispettati:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• emoglobina &gt; 9 g/dL (senza trasfusioni nei 7 giorni precedenti). I soggetti possono essere arruolati nello studio durante il trattamento con eritropoietina a condizione che abbiano ricevuto l'ultima dose 4 settimane prima della prima dose del farmaco in studio.</li> <li>• albumina &gt;25 g/L</li> <li>• Valore assoluto dei neutrofili (ANC) &gt;1,500/<math>\mu</math>L</li> <li>• conta piastrinica &gt;100,000/<math>\mu</math>L (senza trasfusioni nei 7 giorni precedenti)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• creatinina sierica <math>\leq 1.5</math> mg/dL o un indice di filtrazione glomerulare <math>&gt;60</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Cockcroft-Gault)</li> <li>• CPK <math>&lt;2.5</math> x limite superiore normale (ULN)</li> <li>• Bilirubina totale <math>&lt;1.5</math> xULN. Se la bilirubina totale <math>&gt; 1,5</math>xULN, eseguire dosaggio della bilirubina diretta e indiretta per valutare diagnosi di Sindrome di Gilbert (se la bilirubina diretta è normale, il soggetto può entrare nello studio).</li> <li>• Fosfatasi alcalina (ALP) <math>\leq 2.5</math>xULN</li> <li>• AST e ALT <math>\leq 2.5</math>xULN.</li> <li>• LVEF valutata tramite MUGA o 2D-ECO entro il valore normale</li> <li>• Le pazienti non devono avere potenziale riproduttivo quindi verranno arruolate solo pazienti in postmenopausa (almeno 12 mesi consecutivi di amenorrea, nella fascia di età appropriata e senza altra causa nota o sospetta), o sottoposte a sterilizzazione chirurgica.</li> <li>• Recupero adeguato della tossicità acuta di qualsiasi trattamento precedente</li> </ul>
<p>Criteria di esclusione</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumori ovarici non epiteliali o misti (ad es. Tumori mulleriani)</li> <li>• Pazienti che non hanno risposto all'ultima terapia a base di platino o con recidiva <math>&lt;6</math> mesi dall'ultima dose di platino</li> <li>• Occlusione intestinale, malattia subocclusiva o presenza di metastasi cerebrali sintomatiche</li> <li>• Ipersensibilità nota a uno dei componenti in studio (doxorubicina liposomiale pegilata o TRABECTEDINA)</li> <li>• Precedente trattamento con Trabectedina</li> <li>• Ipersensibilità conosciuta al desametasone</li> <li>• Meno di 4 settimane dall'ultima dose di terapia con qualsiasi agente sperimentale o chemioterapico.</li> <li>• Anamnesi positiva per altra malattia neoplastica (tranne il carcinoma a cellule basali o il carcinoma cervicale in situ adeguatamente trattato) a meno che non sia in remissione da più di 3 anni.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficienza miocardica nei sei mesi prima dell'arruolamento, insufficienza cardiaca di classe &gt; Il secondo la New York Heart Association (NYHA), angina incontrollata, aritmie ventricolari non controllate gravi, malattia pericardica clinicamente significativa o evidenza elettrocardiografica di ischemia acuta o di anomalie del sistema di conduzione in fase attiva.</li> <li>• Malattia epatica cronica significativa nota, come cirrosi o epatite attiva (sono consentiti soggetti che risultano positivi all'antigene di superficie dell'epatite B o agli anticorpi dell'epatite C purché non abbiano una malattia attiva che richiede una terapia antivirale). Storia nota anche di carcinoma epatico e colangite con funzionalità epatica anormale</li> <li>• Gravi problemi medici concomitanti o qualsiasi condizione medica instabile non correlata alla neoplasia, che limiterebbero in modo significativo la piena partecipazione del paziente allo studio o esporrebbero il paziente a un rischio elevato o a una riduzione dell'aspettativa di vita</li> <li>• Metastasi del SNC clinicamente sintomatiche</li> <li>• Disordini psichiatrici che potrebbero influenzare la partecipazione del paziente al protocollo di studio</li> <li>• Pazienti con infezioni in fase attiva</li> <li>• Donne in gravidanza</li> <li>• Donne che allattano al seno</li> <li>• Pazienti che necessitano di un vaccino contro la febbre gialla durante lo studio</li> <li>• Altre condizioni mediche gravi</li> </ul>
<p>Analisi statistica</p>	<p>Risposta nella popolazione di studio (overall response rate, partial + complete response, ORR, secondo RECIST version 1.1 criteria): 30%,</p> <p>Metodo di calcolo: Simon 2-stage minimax design,</p> <p>Error type I: 0.05</p> <p>Error type: 0.10</p> <p>Probabilità di risposta trattamento di studio :30%</p> <p>Probabilità di risposta trattamento standard:15%</p> <p>È stato stimato un level of interest of antitumor activity del 30%. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) includerà la risposta completa e parziale secondo i criteri RECIST</p>

	<p>versione 1.1.</p> <p>La dimensione del campione è stata determinata in accordo con il disegno di Simon in due stadi, con un errore di tipo I e II di 0,05 e 0,10, rispettivamente.</p> <p>Secondo il disegno di Simon in due stadi, ipotizzando nulla l'ipotesi che il tasso di risposta reale per questa popolazione migliorerebbe dal 15% all'alternativa clinicamente rilevante del 30%, il primo passo dovrebbe includere 42 pazienti; se fossero state registrate &gt; 6 risposte a paziente, lo studio dovrebbe arruolare altri 22 pazienti (numero totale = 64). Il regime sarebbe considerato attivo se si registrassero almeno 15 risposte nel totale delle 64 pazienti (errore <math>\alpha</math> di 0,05 e errore <math>\beta</math> di 0,10). [20].</p>
<p><b>Studio translazionale</b></p>	<p>Circa il 50% dei tumori ovarici sierosi di alto grado (HGSOC) può presentare un deficit di ricombinazione omologa (HRD) che riflette mutazioni germinali e somatiche del gene BRCA nel 10/20% dei casi e mutazioni o silenziamento epigenetico in altri geni della ricombinazione omologa (HR) nel restante 28% dei casi. Tuttavia la nostra comprensione della carcinogenesi dell'OC è in rapida evoluzione e l'eterogeneità genomica è la nuova sfida da prendere in considerazione per migliorare il tasso di guarigione dell'EOC.</p> <p>In effetti, è stato recentemente proposto che la crescita e la progressione del carcinoma ovarico potrebbero essere spiegate da un modello di "evoluzione ramificata", secondo il quale: 1) Il carcinoma ovarico è una malattia caratterizzata in gran parte da alterazioni somatiche nel numero di copie che si estendono su tutto il genoma. 2) Pochi geni pilota sono mutati in quasi tutti i campioni dello stesso paziente, indicando che si tratta di eventi precoci durante l'evoluzione del tumore (gene TP53 per HGSOC, e ARID1A per il tumore a cellule chiare o endometrioidi).</p> <p>Si potrebbe ipotizzare che sia nel tumore ovarico HGSOC che in quello non HGSOC si accumulino nel tempo un gran numero di mutazioni subclonali, ma la recidiva della malattia deriva da pochi cloni resistenti originariamente presenti in una delle lesioni primarie, favoriti probabilmente dalla pressione selettiva della chemioterapia e non dall'insorgenza di nuove mutazioni.</p> <p>È stato anche proposto che tramite il rilevamento e il monitoraggio del DNA tumorale circolante nel plasma dei pazienti si possa monitorare il decorso della malattia e la</p>

risposta al trattamento.

A questo proposito, Pikorz et al [21] hanno studiato la rilevazione non invasiva della mutazione TP53 usando campioni di plasma (ctDNA) e hanno trovato una concordanza del 100% tra le mutazioni TP53 rilevate nel tumore e quelle rilevate con ctDNA dal plasma. È interessante notare che, nella valutazione della risposta alla terapia, i pazienti con una riduzione > 50% della frazione allelica mutata TP53 avevano più probabilità di ottenere una risposta radiologica, rispetto ai pazienti con una riduzione <50% che non presentavano nessuna risposta al trattamento.

In questo studio, proponiamo di utilizzare la biopsia liquida come fonte di ctDNA per monitorare la quantità complessiva della frazione di DNA tumorale (ctDNA) presente nel plasma, nonché lo stato funzionale dei geni coinvolti nel sistema di riparazione del DNA, al fine di valutare la loro evoluzione durante il trattamento e individuare eventuale correlazione con la risposta. A tal fine verrà sfruttato un nuovo strumento di sequenziamento Next Generation Sequencing basato soprattutto sugli approcci Whole Genome Sequencing (sWGS) in associazione ad un approccio di sequenziamento mirato.

Il pannello di 66 geni [22] è elencato di seguito e include quelli coinvolti nella patogenesi del cancro ovarico e nel meccanismo di riparazione del DNA.

Genes analysed			
ARID1A	MSH2	IL-12	RPA1
ATM	MSH3	BABAM1	RPA2
ATR	MSH6	BLM	RTEL1
BARD1	MUS81	BRCC3	SLX1A
BRCA1	NBN	EME1	SLX1B
BRCA2	PALB2	EME2	SLX4
BRIP1	PMS1	EXO1	TP53BP1



CHEK1	PMS2	FAM175A	UIMCI
CHEK2	POLD1	GEN1	
FANCA	POLE	H2AFX	
FANCB	RAD50	DC1	
FANCC	RAD51	MRE11A	
FANCD2	RAD51C	NBN	
FANCE	RAD51D	RAD51AP1	
FANCF	RAD54L	RAD51B	
FANCG	SHFM1	RAD52	
FANCI	TP53	RAD544	
MLH1	XRCC2	RBBP8	
MLH3	XRCC3	REV1	

Lo stoccaggio sarà centralizzato presso la biobanca della FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS

Blocchi istologici tumorali (materiale FFPE):

- Raccolta, per tutti i pazienti, di campioni di tessuto durante il 1° intervento chirurgico prima del trattamento con trabectedina.
- Valutazione di ematossilina ed eosina per la percentuale di contenuto tumorale.
- Ove possibile, a discrezione della paziente, una nuova biopsia verrà raccolta appena prima dell'inizio del trattamento con trabectedina solo in quelle pazienti che saranno sottoposte a chirurgia citoreducente secondo la valutazione del medico.
- Raccolta di un campione di sangue basale (registrazione).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- I campioni di plasma verranno raccolti al primo, secondo, quarto, sesto ciclo di trattamento e alla progressione. Tutti i campioni verranno raccolti contemporaneamente al prelievo di sangue effettuato secondo pratica clinica (valutazione delle condizioni del paziente e valutazione della malattia).</li> </ul>
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Available online Exit Disclaimer. Last accessed January 13, 2017.</li> <li>2. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer R. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). <i>J. Cancer</i> 2009</li> <li>3. Hall M1, Rustin G. Recurrent ovarian cancer: when and how to treat. <i>Curr Oncol Rep.</i> 2011 Dec;13(6):459-71</li> <li>4. Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2007 Nov;64(2):129-38.</li> <li>5. Bookman MA. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. <i>Oncologist.</i> 1999;4(2):87-94. Review.</li> <li>6. See HT, Freedman RS, Kudelka AP, Burke TW, Gershenson DM, Tangjitgamol S, Kavanagh JJ. Retrospective review: re-treatment of patients with ovarian cancer with carboplatin after platinum resistance. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2005 Mar-Apr;15(2):209-16.</li> <li>7. Kavanagh J, Tresukosol D, Edwards C, Freedman R, Gonzalez de Leon C, Fishman A, Mante R, Hord M, Kudelka A. Carboplatin reinduction after taxane in patients with platinum-refractory epithelial ovarian cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 1995 Jul;13(7):1584-8.</li> <li>8. Monk BJ, Coleman RL. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding antiangiogenesis compounds. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2009 Dec;19 Suppl 2:S63-7. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c104fa. Review.</li> <li>9. Pignata S, Ferrandina G, Scarfone G, Scollo P, Odicino F, Selvaggi L, Katsaros D, Frigerio L, Mereu L, Ghezzi F, Manzione L, Lauria R, Breda E, Marforio G, Ballardini M, Lombardi AV, Sorio R, Tumolo S, Costa B, Magni G, Perrone F, Favalli G; SOCRATES and MITO investigators. Extending the platinum-free interval with a non-platinum therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results from the SOCRATES Retrospective Study. <i>Oncology.</i> 2006;71(5-6):320-6</li> <li>10. Chuang YT, Chang CL. Extending platinum-free interval in partially platinum-sensitive recurrent ovarian cancer by a non-platinum regimen: its possible clinical significance. <i>Taiwan J Obstet Gynecol.</i> 2012 Sep;51(3):336-41.</li> </ol>

11. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, Filipczyk-Cisarz E, Hagberg H, Vergote I, Lebedinsky C, Parekh T, Santabárbara P, Park YC, Nieto A, Poveda A. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):49-58.
12. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov;5(6):791-809.
13. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 6;100(15):1058-67.
14. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A, Vogel CL, Kaufmann M, von Minckwitz G, Henderson IC, Mellars L, Alland L, Tandler C. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin vs vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3893-3901
15. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback DG, Tomczak P, Ackland SP, Orlandi F, Mellars L, Alland L, Tandler C; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):440-9.
16. Al-Batran SE, Bischoff J, von Minckwitz G, Atmaca A, Kleeberg U, Meuthen I, Morack G, Lerbs W, Hecker D, Sehouli J, Knuth A, Jager E. The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. *Br J Cancer*. 2006 Jun 5;94(11):1615-20.
17. Al-Batran SE, Meerpohl HG, von Minckwitz G, Atmaca A, Kleeberg U, Harbeck N, Lerbs W, Hecker D, Sehouli J, Knuth A, Jager E. Reduced incidence of severe palmar-plantar erythrodysesthesia and mucositis in a prospective multicenter phase II trial with pegylated liposomal doxorubicin at 40 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks in previously treated patients with metastatic breast cancer. *Oncology*. 2006b;70:141-146
18. Trudeau ME, Clemons MJ, Provencher L, Panasci L, Yelle L, Rayson D, Latreille J, Vandenberg T, Goel R, Zibdawi L, Rahim Y, Pouliot JF. Phase II multicenter trial of anthracycline rechallenge with pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer previously treated with adjuvant anthracyclines. *J Clin Oncol*. 2009;27:5906-5910
19. Mario Minuzzo, Sergio Marchini, Massimo Broggin, Glynn Faircloth, Maurizio D'Incalci, Roberto Mantovani. Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743 *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 6; 97(12): 6780-6784.
20. Lorusso D, Scambia G, Pignata S, Sorio R, Amadio G, Lepori S, Mosconi A, Pisano C, Mangili G, Maltese G, Sabbatini R, Artioli G, Gamucci T, Di Napoli M, Capoluongo E, Ludovini V, Raspagliesi F, Ferrandina G. Prospective phase II trial of trabectedin in BRCA-mutated and/or BRCAness phenotype recurrent

ovarian cancer patients: the MITO 15 trial. *Ann Oncol.* 2016 Mar;27(3):487-93. doi: 10.1093/annonc/mdv608. Epub 2015 Dec 17.

21. Pikorz et al. Feasibility of monitoring response to the PARP inhibitor rucaparib with targeted deep sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA) in women with high-grade serous carcinoma on the ARIEL2 trial. ASCO 2016, Poster
22. Paracchini L, Mannarino L, Craparotta I, Romualdi C, Fruscio R, Grassi T, Fotia V, Caratti G, Perego P, Calura E, Clivio L, D'Incalci M, Beltrame L, Marchini S. Regional and temporal heterogeneity of epithelial ovarian cancer tumor biopsies: implications for therapeutic strategies. *Oncotarget.* 2016 Jul 9