

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

MITO 9b: studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici

Promotore: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Steering committee

Francesco Perrone (PI) Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

Giorgia Mangili	Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Alice Bergamini	Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Sandro Pignata	Oncologia Medica Ginecologica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
Gabriella Ferrandina	Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma
Gennaro Cormio	Ginecologia ed Ostetricia II, AOU Consorziale Policlinico Universitario di Bari

Comitato Etico Coordinatore: Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Indice dei contenuti

Background

Obiettivi dello studio

Disegno dello studio

 Criteri di inclusione ed esclusione

 Raccolta dei dati

 Divulgazione dei dati

Appendice 1. Tumori germinali

Appendice 2. Tumori del trofoblasto

Appendice 3. Tumori stromali

Appendice 4. Tumori mulleriani misti maligni

Bibliografia

Allegato 1. Classificazione RARECARE dei tumori rari ginecologici

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

Background

I tumori ginecologici, secondo la classificazione recente del RARECARE europeo in più 50% dei casi sono classificati come tumori rari. Infatti, molte delle neoplasie che colpiscono l'apparato genitale hanno un'incidenza stimata inferiore a 6 casi ogni 100.000 per anno. L'elenco del RARECARE comprende differenti istotipi di neoplasie che insorgono dagli annessi, dall'utero e dal basso tratto genitale oltre che dalla placenta (Allegato 1). Pertanto, anche nei centri di riferimento ogni anno vengono trattati pochi casi; la mancanza di casistiche rende difficile conoscere la storia naturale di questi tumori, identificarne i fattori di rischio e standardizzarne il trattamento. Quest'ultimo si basa per lo più su opinioni di esperti che valutano retrospettivamente piccole casistiche [1-2]. La diagnosi istologica è spesso controversa; recenti studi hanno evidenziato una discrepanza diagnostica in circa il 37 % dei casi fra la diagnosi istologica iniziale e le revisioni successive dei preparati istologici [3-4]. Questo determina ritardi nell'inizio del trattamento e terapie talvolta inappropriate che possono impattare negativamente sia sulla qualità di vita che sulla sopravvivenza[2]. Recentemente la Commissione Europea ha evidenziato la necessità di standardizzare i trattamenti nei tumori rari attraverso la creazione di reti nazionali e internazionali che permettano di organizzare dei registri per migliorare le conoscenze su tali neoplasie [3,5]. In Italia non sono ad oggi presenti database nazionali che si occupano di tumori rari ginecologici.

La necessità di avere database multicentrici è supportata dai risultati ottenuti sia con studi retrospettivi che prospettici. Molti studi retrospettivi pubblicati sui tumori rari del gruppo MITO (Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies) hanno portato a dei cambiamenti in alcune delle linee guida disponibili. I limiti di questi studi sono determinati dai bias che sono insiti nelle raccolte dati retrospettive.

Lo scopo di questo studio è di creare un registro prospettico che raccolga i dati relativi ai tumori rari seguiti nei centri MITO. Questo permetterà di migliorare le conoscenze relative agli aspetti anatomopatologici, prognostici e di migliorare gli standard terapeutici dei tumori rari

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

Obiettivi dello studio

- Raccogliere prospetticamente i dati di tipo epidemiologico, patologico, clinico e prognostico sui tumori ginecologici rari;
- Descrivere le principali linee di diagnosi e trattamento di questi tumori nei centri di riferimento italiani;
- Diffondere la conoscenza sui tumori rari;
- Favorire la collaborazione ed il confronto tra i centri impegnati nel trattamento di questi tumori.

Disegno dello studio

Studio multicentrico, nazionale, osservazionale prospettico che prevede la raccolta dati relativi a pazienti affette da neoplasie ginecologiche rare nei Centri partecipanti al gruppo MITO

Lo studio prevede l'inserimento di tutti i tumori rari (vedi appendici 1-4) a partenza dall' apparato genitale.

Criteria di inclusione :

- tumore raro ginecologico (vedi appendici 1-4)
- consenso informato
- paziente che a giudizio dell'investigatore, possa garantire il follow-up come previsto dal protocollo

Raccolta dei dati

Le procedure di raccolta dei dati avverranno tramite CRF elettronica. Per le pazienti incluse verranno raccolti dati relativi a anamnesi patologica e riproduttiva, stadiazione, trattamento primario e delle recidive, esame istologico, follow up , gravidanze successive, PFS, OS.

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

la raccolta dei dati sarà centralizzata farà capo alla S.C Sperimentazioni Cliniche del IRCCS “G.Pascale” di Napoli tramite il sito www.usc-intnapoli.net.

Sarà responsabilità di ogni singolo sperimentatore raccogliere il consenso informato scritto da parte delle pazienti i cui dati sensibili sono raccolti e registrati all’interno dello studio.

Analisi Statistica

Trattandosi di uno studio osservazionale i dati raccolti saranno analizzati secondo le tecniche di statistica descrittiva.

Si prevede l’arruolamento complessivo di 500 pazienti per una durata complessiva dello studio di un anno solare dal momento di approvazione da parte del comitato etico del centro coordinatore.

Le variabili continue saranno espresse con le mediane e i range interquartile, le altre variabili saranno espresse in termini di frequenze assolute e relative (in forma percentuale).

La curva di sopravvivenza globale (OS), definita come tempo dalla registrazione alla morte per qualsiasi causa, sarà stimata con il metodo di Kaplan-Meier.

La curva di progressione libera da malattia(PFS), definita come tempo dalla registrazione alla progressione o morte per qualsiasi causa, sarà stimata con il metodo di Kaplan-Meier.

Tutte le misure stimate saranno indicate con la mediana e gli intervalli confidenza al 95%.

ASPETTI ETICI, TUTELA DELLA PRIVACY

Tutti i pazienti potenzialmente eleggibili dovranno ricevere, tutte le informazioni complete sul presente studio.

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

Per poter essere registrati sarà necessario che i pazienti diano il consenso al trattamento dei dati personali in forma anonima ed aggregata, ai sensi della normativa vigente (legge

Il protocollo di studio è stato sviluppato con un'attenta valutazione del rapporto rischio/benefici, che non deve essere sbilanciato a favore del rischio.

I pazienti potranno interrompere la partecipazione allo studio in qualunque momento e senza fornire alcuna spiegazione; in tal caso i dati relativi al paziente non saranno più utilizzati in nessun tipo di analisi, a meno che esse non siano già stata completate prima del suo ritiro.

Inoltre allo scopo di tutelare la privacy dei pazienti inseriti nello studio si stabilisce quanto segue:

- Il Centro di coordinamento, che ha la responsabilità centralizzata delle procedure di registrazione, randomizzazione, raccolta e gestione dei dati, non fornirà ad altri i nominativi delle pazienti inseriti nello studio, tranne che agli Enti pubblici previsti dalla normativa vigente per finalità ispettive e di controllo (Ministero della Sanità, Comitati Etici);
- Successivamente alla registrazione verrà assegnato a ciascun paziente un codice numerico identificativo univoco (dal momento che ad ogni paziente inserito nello studio corrisponderà un numero progressivo) che verrà riportato insieme al codice identificativo del centro nella intestazione di tutte le schede raccolta dati e che verrà utilizzato per tutte le comunicazioni riguardanti il singolo paziente;
- Una lista di decodifica del codice paziente esisterà esclusivamente presso il centro di coordinamento.

ASPETTI AMMINISTRATIVI

- Si tratta di uno studio spontaneo, non sponsorizzato.

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

- L'Unità Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli è responsabile del coordinamento dello studio, dell'assegnazione al trattamento, della raccolta dei dati clinici, del monitoraggio.
- Data la natura osservazionale dello studio proposto, non è necessaria polizza assicurativa aggiuntiva rispetto a quella già prevista per la normale pratica clinica.
- L'Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale" è proprietario dei dati raccolti e la diffusione e l'utilizzo scientifico dei risultati dello studio

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

APPENDICI:

Appendice 1 . Tumori ovarici germinali

I tumori germinali maligni dell'ovaio sono tumori rari e colpiscono donne giovani, in età fertile. La prognosi è radicalmente migliorata dopo l'introduzione della chemioterapia secondo lo schema PEB con tassi di sopravvivenza superiori al 90% anche negli stadi avanzati. La rarità di questi tumori ha reso difficile la valutazione del trattamento nei differenti istotipi e nei diversi stadi. La stadiazione dei MOGCT è anatomochirurgica. Per questo motivo il tempo chirurgico rappresenta il momento fondamentale del processo diagnostico. La stadiazione chirurgica, infatti, risulta indispensabile per comprendere la diffusione microscopica del tumore e per definire il comportamento terapeutico post-chirurgico, ovvero la necessità di un trattamento chemioterapico adiuvante. Tradizionalmente, in presenza di un sospetto tumore germinale ovarico, l'esplorazione della cavità addomino-pelvica, condotta per via laparotomica mediante un'incisione mediana, ha rappresentato il primo passo del percorso chirurgico. Attualmente l'affinamento delle tecniche chirurgiche e l'avvento della chirurgia mini-invasiva hanno permesso di effettuare tali quando possibile interventi in maniera meno aggressiva, con un minor impatto psicologico per la paziente, soprattutto in considerazione della fascia d'età in cui queste neoplasie sono più frequentemente osservate.

Durante l'intervento chirurgico si procede alla descrizione macroscopica dell'estensione e della diffusione della malattia in ambito endoperitoneale e retroperitoneale. Le procedure essenziali per un'adeguata stadiazione della malattia sono le seguenti:

Campionamento di eventuale liquido libero addominale e/o pelvico da inviare per esame citologico o, in assenza di versamento, lavaggio della cavità con soluzione fisiologica. Accurata ispezione e palpazione degli organi endo-retroperitoneali (gonadi, utero, peritoneo pelvico in corrispondenza del cavo di Douglas, della plica pre-vescicale e delle pareti pelviche, pareti del retto e del sigma, peritoneo parietale addominale, docce paracoliche, omento, mesentere, mesocolon, peritoneo viscerale ileale e colico, retrocavità degli epiploon, superfici sottodiaframmatiche, stazioni

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

linfonodali pelviche e lombo-aortiche). Se la malattia è limitata alla gonade, l'asportazione del tumore primario si completa con una serie di campionamenti biotici del peritoneo (a livello delle sedi anatomiche sopra menzionate), con l'asportazione dell'omento e, nel caso dei disgerminomi eventualmente una valutazione del retro peritoneo. In presenza di una malattia metastatica, lo scopo principale dell'atto chirurgico è la rimozione di tutta la malattia macroscopicamente visibile. L'atto chirurgico però non deve compromettere l'inizio di un trattamento precoce della chemioterapia. L'introduzione nella pratica clinica di schemi polichemioterapici contenenti platino ha permesso di ridurre l'estensione e l'aggressività del trattamento chirurgico, che deve essere modulato in modo da non rinviare l'inizio del trattamento medico, che è essenziale per la cura della malattia il tumore residuo rimane uno dei fattori prognostici principali. Il trattamento dei tumori germinali in età fertile è sempre, tranne rarissime eccezioni, conservativo. La stadiazione rappresenta un fattore prognostico fondamentale in questo gruppo di pazienti.

La chemioterapia secondo lo schema PEB, con l'eccezione dei disgerminomi in stadio IA e dei teratomi in stadio IA G1, è stato considerato per anni il trattamento standard dei tumori germinali anche se gli ultimi dati della letteratura hanno evidenziato come sia possibile eseguire in alcuni gruppi di pazienti un o stretto programma di sorveglianza. Alcuni lavori retrospettivi soprattutto del gruppo MITO hanno dimostrato che la chemioterapia può essere riservata ai casi di recidiva nei teratomi immaturi in stadio IA-B-C, a prescindere dal grado, evitando così gli effetti collaterali a breve e lungo termine della chemioterapia in una buona percentuale di pazienti [6-8]. Altri lavori retrospettivi riportano alcune pazienti affette da altri istotipi di tumori germinali al I stadio, sottoposte al solo trattamento chirurgico seguito da un attento follow-up, senza un peggioramento della prognosi. Un recente lavoro prospettico sui tumori germinali ovarici maligni in età pediatrica, ha riportato come nei tumori del seno endodermico e misti in stadio IA, la chemioterapia adiuvante possa essere risparmiata al 50% delle pazienti e nel caso di recidiva l'OS è comunque sovrapponibile [9-11].

La scelta della terapia da attuare è a carico del singolo centro in base ai propri standard

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

Trattamento chirurgico conservativo con staging completo (biopsie peritoneali multiple, washing peritoneale, biopsia omentale, linfadenectomia quando indicata pelvica/paraortica nel disgerminoma)

E' possibile attuare un programma di sorveglianza e trattamento alla recidiva nei tumori del seno endodermico IA, germinali misti IA, disgerminoma IA-C , IC1, teratoma immaturo IA-IC che hanno avuto una stadiazione completa Per tutte le altre pazienti si consiglia un trattamento chemioterapico con cisplatino, etoposide, bleomicina

Si suggerisce per le pazienti sottoposte a trattamento chemioterapico di dosare l'ormone antimulleriano prima del trattamento antitumorale , dopo sei mesi dal termine della chemioterapia, dopo 12 mesi e in seguito ogni 12 mesi durante il follow up In caso di programma di sorveglianza si consiglia dosaggio dei marcatori alfafetoproteina, BHCG, CA125, CA19-9, CA15.3 ogni mese per 6 mesi, poi ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi fino al 5 anno, poi annuali fino al 10 anno. Visita ginecologica con ecografia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi fino al 5 anno, poi annuale. TAC addome completo ogni sei mesi per i primi due anni poi ogni anno per i primi 5 anni. Ecografia dell'addome annuale dal secondo anno (a distanza di 6 mesi dalla TAC) per i primi 5

Appendice 2. Tumori del trofoblasto

Per patologia del trofoblasto di origine gestazionale si intende un gruppo di malattie rare che deriva dalla placenta in seguito ad un episodio gravidico. Comprende forme maligne, il corion carcinoma e il tumore del sito del trofoblasto (placental site trophoblastic tumor) e forme premaligne la mola vescicolare parziale e completa. Quest' ultime sono in grado di evolvere verso le forme invasive. Anche se la patologia molare è considerata il precursore del corion carcinoma le neoplasie maligne, possono riscontrarsi dopo qualsiasi evento gravidico anche a distanza di anni dal termine

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

della gravidanza. Le caratteristiche peculiari della patologia del trofoblasto sono l'elevata chemio sensibilità e la produzione di un marker specifico e sensibile la β hCG.

La cura dei tumori del trofoblasto è considerato uno dei maggior successi in campo oncologico del secolo scorso. Il corioncarcinoma è un tumore aggressivo , che precocemente metastatizza e che provoca il decesso delle pazienti in periodo breve di tempo. Attualmente il tasso di guarigione di questa malattia supera il 95% dei casi. Questo miglioramento di prognosi è determinato da l'utilizzo di protocolli chemioterapici efficaci , l'inserimento delle pazienti in programma di follow up e la centralizzazione dei casi in centri specialistici.

I tumori del trofoblasto sono molto rari . Nei paesi occidentali i dati epidemiologici più attendibili sono quelli riportati dalla Gran Bretagna ove esiste un registro nazionale e una revisione dei preparati istologici centralizzata. Da questi si evince che l'incidenza della mola vescicolare completa sia circa 1 per 1000 gravidanza mentre per la mola parziale sia 3 di casi ogni 1000 gravidanze.

Per quanto riguarda le forme maligne i dati sono meno conosciuti, anche perché possono derivare da qualsiasi gravidanza; in Gran Bretagna il corion carcinoma viene diagnosticato in 1 ogni 50.000 gravidanze , mentre il tumore del sito rappresenta lo 0.2% di tutte le forme maligne .

Si tratta quindi di patologie rare; in letteratura vi sono quindi casistiche piccole ed è impossibile eseguire degli studi randomizzati. L'analisi di dati prospettici diventa quindi essenziale per la ricerca e per l'individuazione di nuovi protocolli di diagnosi, trattamento e monitoraggio in queste pazienti.

Verranno valutati: i fattori di prognosi, i tipi di trattamento chemioterapico ,le cause di resistenza, le seconde linee ,i trattamenti chirurgici, la fertilità successiva al trattamento

criteri di inclusione:

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

Pazienti dopo gravidanza molare o altro evento gravidico sottoposte a trattamento chemioterapico secondo i criteri internazionali [13]

Pazienti con diagnosi istologica di corion carcinoma di origine gestazionale

Pazienti affette da placental site trophoblastic tumor o ETT

il consenso informato

Appendice 3. Tumori stromali

I tumori stromali dei cordoni sessuali (sex-cord-stromal tumors) sono neoplasie rare e rappresentano meno del 5% di tutti tumori maligni che insorgono dall'ovaio. Si tratta di un gruppo di tumori eterogenei che derivano dallo stroma ovarico

Le forme maligne, sono poco frequenti, sono diagnosticate in circa l'80% dei casi agli stadi iniziali, raramente coinvolgono entrambe le gonadi. La produzione anomala di ormoni sessuali, tipica della maggior parte dei tumori dello stroma determina le principali manifestazioni cliniche.

I principali tumori stromali sono il tumore della granulosa sia nella forma adulta che giovanile, i tumori di Sertoli-Leydig; altre forme come il tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari sono estremamente rare.

I tumori a cellule della granulosa rappresentano la neoplasia più frequente fra i tumori maligni che originano dalle cellule dello stroma ovarico. Si calcola un'incidenza di circa 0.9 casi ogni 100.000 donne.

La chirurgia è il trattamento di elezione nella cura di questo tumore. Prevede l'isterectomia con annessiectomia bilaterale e lo staging addominale. Recenti dati hanno evidenziato come non sia necessario eseguire di routine la linfadenectomia. L'annessiectomia monolaterale con la conservazione dell'annesso controlaterale e dell'utero è possibile, mentre non vi sono dati sulla

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

enucleazione della sola neoplasia. Nel caso di malattia avanzata è necessario eseguire un debulking chirurgico al fine di asportare tutte le masse neoplastiche.

Per i tumori a cellule della granulosa al primo stadio non vi è evidenza che la chemioterapia adiuvante migliori la prognosi. Lo schema PEB è quello più utilizzato ma data la tossicità di questo schema alcuni autori suggeriscono la possibilità di trattare questa neoplasia con l' associazione carboplatino –taxolo [14-15]

Anche il trattamento della recidiva è chirurgico e prevede la citoriduzione ottimale quando possibile. Sono stati proposti trattamenti ormonali con progestinici, inibitori dell' aromatasi, e con GnRh: i dati a disposizione sull' efficacia si basano su livelli di evidenza C, sono pochi e devono essere confermati [16]. Sono anche in corso di studio l' utilizzo di farmaci target come ad esempio il bevacizumab.

I tumori a cellule del Sertoli Leydig rappresentano solo lo 0,2% dei tumori ovarici. Insorgono nella seconda e terza decade di età. Il grading è uno dei fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza. Le pazienti con tumori scarsamente differenziati (G3) o con componente eterologa hanno un rischio di recidiva peritoneale, linfonodale o a distanza e di mortalità entro i due anni molto elevata [17].

Il trattamento d'elezione è la chirurgia, nelle pazienti in età fertile l' annessiectomia monolaterale associata allo staging chirurgico appare essere il trattamento più appropriato, mentre nelle donne in età postmenopausale è indicata l' asportazione dell' apparato genitale

La chirurgia è sufficiente nelle pazienti affette da tumore di Sertoli Leydig al primo stadio ben differenziato, mentre un trattamento adiuvante è indicato in caso di tumori con G3 o con componente eterologa, secondo lo schema PEB o, in alternativa, carboplatino e taxolo.

In caso di recidiva in pazienti precedentemente chemiotratate il trattamento di prima scelta è il PEB e il carboplatino e taxolo. Può essere utilizzato anche il taxolo settimanale dalla terza recidiva, e l' ormonoterapia. In caso di recidiva la prima scelta terapeutica è la chirurgia citoriduttrice.

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

Appendice 4. Tumori mulleriani misti maligni

I carcinosarcomi uterini (CS), anche noti come MMMT (tumori maligni misti Mulleriani) contribuiscono al 3-4% di tutte le neoplasie uterine [18-19] e sono caratterizzati dalla coesistenza di aree neoplastiche epiteliali e mesenchimali. In particolare, sia la componente epiteliale che la componente mesenchimale si presentano come lesioni di alto grado con la componente carcinomatosa piu' frequentemente ad istotipo sieroso o endometrioide, mentre la componente sarcomatosa presenta comunemente la morfologia del muscolo scheletrico o cartilagine [20]. In realta' i CS sono al momento considerati sia da un punto di vista istologico che clinico come assimilabili ai carcinomi endometriali di alto grado.

I CS colpiscono soprattutto donne in postmenopausa (>60 anni) [21] e riconoscono tra i fattori di rischio l'esposizione eccessiva ad estrogeni, obesita', diabete, nulliparita', pregressa radioterapia sulla pelvi, e uso di tamoxifene [18,22]. Le piu' frequenti manifestazioni cliniche di questa malattia sono rappresentate da sanguinamenti vaginali anomali, algie pelviche associate con l'incremento del volume uterino.

L'andamento di questa rara patologia e' molto aggressivo considerando che i CS sono responsabili di piu' del 16% dei decessi correlati con neoplasie dell'utero [23]; tra i fattori prognostici piu' importanti, sicuramente lo stadio di malattia gioca un ruolo chiave: infatti le pazienti affette da CS stadio I-II hanno una sopravvivenza a 5 anni del 59%, mentre nei casi in stadio avanzato la sopravvivenza a 5 anni scende drammaticamente al 9-22% [24].

La gestione ottimale dei CS rimane ancora controversa data l'esiguita' di studi clinici prospettici focalizzati su questa patologia; nelle pazienti affette da CS allo stadio precoce di malattia il trattamento standard prevede l'isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e aortica, citologia peritoneale, e biopsie delle superfici peritoneali; l'omentectomia e' comunemente eseguita in questa patologia [25] sebbene i pareri non siano del tutto concordanti

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
---	--

[26]. Nei casi affetti da malattia extra-uterina, e' raccomandato un approccio chirurgico volto ad ottenere la citoriduzione completa [25].

Dati gli elevati tassi di recidiva, anche a distanza, la somministrazione di chemioterapia adiuvante e di salvataggio e' raccomandata: tra le opzioni chemioterapiche, l'uso di regimi contenenti agenti platinanti e taxani e' il piu' frequente, seguito da antracicline. Sebbene il ruolo della radioterapia adiuvante sia incerto in considerazione della mancanza di un beneficio in termini di sopravvivenza globale, e' stato dimostrato che il trattamento radiante assicura un ridotto tasso di recidive loco-regionali rispetto alle pazienti di controllo (47% versus 24%)[27].

Nel caso di malattia metastatica il trattamento chemioterapico viene raccomandato [25,26].

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

Bibliografia

- [1] Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47:2493-511.
- [2] Ledermann JA, Creutzberg CL, Quinn MA (Eds). *Controversies in the management of Gynecological cancers*, Springer-Verlag London 2014
- [3] Ray Coquard I, Weber B, Lotz JP, et al. management of rare ovarian cancers: the experience of the French website "Observatory for rare malignant tumors of the ovaries" by the GINECO group: Interim analysis of the first 100 patients. *Gynecol Oncol* 2010; 119:53-59.
- [4] Maillet D, Goulvent T, Rimokh R, et al. Impact of a second opinion using expression and molecular analysis of FOXL2 for sex cord-stromal tumors. A study of the GINECO group & the TMRO network. *Histopathology*. 2016 Jan;68:279-85.
- [5] COM(2008) 679 final of 11 November 2008. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on Rare diseases: Europe's challenge.
- [6] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. The role of staging and adjuvant chemotherapy in stage I Malignant ovarian germ cell tumors (MOGTs): the MITO-9 study. *Ann Oncol*. 2016.
- [7] Sigismondi C, Scollo P, Ferrandina G, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:203-7.
- [8] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Pignata S. Surveillance policy for stage IA malignant ovarian germ cell tumors in children and young adults. *J Clin Oncol*. 2014;32:2814-5
- [9] Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:1414-21.
- [10] Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, et al. Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma? The MITO group retrospective experience. *Gynecol Oncol*. 2011;121:280-4.

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

- [11] Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol.* 2010;119:48-52.
- [12] Patterson DM, Murugaesu N, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJ. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Jan-Feb;18(1):43-50
- [13] Mangili G, Lorusso D, Brown J, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:S109-1
- [14] Mangili G, Ottolina J, Cormio G, et al. Adjuvant chemotherapy does not improve disease-free survival in FIGO stage IC ovarian granulosa cell tumors: The MITO-9 study. *Gynecol Oncol* 2016; 143(2):276-280.
- [15] Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol.* 2015;136:230-4.
- [16] Mangili G, Sigismondi C, Frigerio L, et al. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary: a MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2013;130:38-42.
- [17] Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* 2012;125:673-6.
- [18] Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA, et al. Carcinosarcoma(malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 1-19.
- [19] Kernochan LE, Garcia RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7: 550-556.
- [20] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan; 116(1):131-9.
- [21] Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31(11):1653–61.

[22] Moe MM, El-Sharkawi S. Is there any association between uterine malignant mixed Mullerian tumour, breast cancer and pro-longed tamoxifen treatment? J Obstet Gynaecol 2003;23:301-3.

[23] El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. Clin Obstet Gynecol 2011;54:292-304.

[24] Gonzalez Bosquet J, Terstriep SA, Cliby WA, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. Gynecol Oncol 2010; 116: 419-423.

[25] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Uterine Neoplasms, N.C.C.N. Network, Editor2017, National Comprehensive Cancer Network, Inc.

[26]Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, GonzalezMartin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza NR, Sessa C, and ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference Working Group. Annals Oncol 2016; 27:16-41.

[27]Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer 2008;44:808-18.

9. Allegato 1. Classificazione RARECARE dei tumori rari ginecologici

EPITHELIAL TUMOURS OF CERVIX UTERI
Squamous cell carcinoma with variants of cervix uteri
Squamous carcinoma
Squamous cell carcinoma nonkeratinizing, NOS
Squamous cell carcinoma keratinizing, NOS
Papillary squamous cell carcinoma
Papillary carcinoma, NOS
Verrucous/Warty carcinoma
Basaloid carcinoma
Squamous cell carcinoma spindle cell
Lymphoepithelial carcinoma
Transitional cell carcinoma, NOS
Glassy cell carcinoma

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

Adenocarcinoma with variants of cervix uteri
Adenocarcinoma, NOS
Adenocarcinoma with squamous metaplasia
Mucinous adenocarcinoma
Clear cell adenocarcinoma, NOS
Endometrioid adenocarcinoma, NOS
Serous cystadenocarcinoma, NOS
Signet ring cell carcinoma
Mesonephroma malignant
Villous adenocarcinoma
Mucinous adenocarcinoma, endocervical type
Adenocarcinoma intestinal type
Mixed cell adenocarcinoma
Undifferentiated carcinoma of cervix uteri
MIXED EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TUMOURS OF UTERUS
Mullerian mixed tumour
Adenosarcoma
EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY AND FALLOPIAN TUBE
Adenocarcinoma with variants of ovary
Serous cystadenocarcinoma, NOS
Adenocarcinoma NOS
Endometrioid adenocarcinoma, NOS
Papillary adenocarcinoma, NOS
Serous surface papillary carcinoma
Endometrioid adenofibroma malignant
Clear cell adenocarcinofibroma
Serous adenocarcinofibroma
Mucinous adenocarcinofibroma
Mucinous adenocarcinoma of ovary
Clear cell adenocarcinoma of ovary
Adenocarcinoma with variants of fallopian tube
Adenocarcinoma NOS
Papillary serous cystadenocarcinoma
Serous cystadenocarcinoma, NOS
Papillary adenocarcinoma, NOS
NON EPITHELIAL TUMOURS OF OVARY
Mixed epithelial/mesenchymal tumours of ovary
Mullerian mixed tumour

Studio osservazionale prospettico sui tumori rari ginecologici	MITO 9b Versione 1 11/06/2019
--	-------------------------------------

Adenosarcoma
Sex cord tumours of ovary
Granulosa cell tumour malignant
Sertoli-Leydig cell tumour poorly differentiated
Steroid cell tumour, malignant
Malignant/Immature teratomas of ovary
Teratoma, malignant, NOS
Struma ovarii, malignant
Primitive neuroectodermal tumour, NOS
Ependymoma
Medulloepithelioma, NOS
Glioblastoma
Germ cell tumour of ovary
Dysgerminoma/Seminoma
Yolk sac tumour
Mixed germ cell tumour
Embryonal adenocarcinoma
Choriocarcinoma, NOS
Polyembryoma
Small cell carcinoma of the ovary
EPITHELIAL TUMOURS OF VULVA AND VAGINA
Squamous cell carcinoma with variants of vulva and vagina
Adenocarcinoma with variants of vulva and vagina
Paget's disease of vulva and vagina
Undifferentiated carcinoma of vulva and vagina
TROPHOBLASTIC TUMOUR OF PLACENTA
Choriocarcinoma of placenta