

SINOSI	
TITOLO DELLO STUDIO	Misura degli outcomes in pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale candidati a chirurgia citoriduttiva secondaria e/o chemioterapia in uno scenario reale. Uno studio retrospettivo multicentrico: RECOVER (REcurrence OVarian cancer Real life)
PROMOTORE/SPONSOR	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS
CRO <i>(specificare anche attività delegate)</i>	N/A
Cofinanziatore <i>(specificare se previsto scambio di informazioni di sicurezza)</i>	N/A
SPERIMENTATORE PRINCIPALE	Prof. Stefano Greggi
PARERE UNICO	Si x No
BACKGROUND E RAZIONALE DELLO STUDIO	<p>L'attuale standard di cura per la recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile (ROC) consiste in una combinazione di chirurgia citoriduttiva secondaria (SCS) e chemioterapia platinum-based secondo le principali linee guida internazionali [1,2].</p> <p>I dati retrospettivi e di meta-analisi hanno mostrato come la resezione macroscopica completa (CGR) del tumore seguita dalla chemioterapia adiuvante offra un vantaggio prognostico rispetto alla sola chemioterapia [3,4].</p> <p>Nel contesto degli studi randomizzati controllati (RCT), nello studio Desktop III, applicando una rigorosa selezione dei pazienti tramite l'AGO score, si è riscontrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza, sia in termini di sopravvivenza globale (OS) che di sopravvivenza libera da</p>

progressione (PFS) , nel braccio della chirurgia citoreduttiva rispetto al braccio della sola chemioterapia. In particolare, la CGR si è affermata come il principale fattore prognostico positivo con una OS mediana di 61,9 mesi in questo specifico sottogruppo di pazienti [5].

In linea con questi risultati, lo studio SOC-1, selezionando i pazienti mediante una combinazione di i-MODEL e PET-TC, ha riscontrato una PFS significativamente più lunga nel gruppo SCS, mentre i risultati di OS debbono ancora essere maturati [6].

Al contrario, il GOG 213 non è riuscito a dimostrare un vantaggio significativo della chirurgia rispetto alla chemioterapia platinum-based sia in PFS che in OS. In un'analisi di sottogruppo, tuttavia, la CGR sembrava avere un impatto positivo sulla PFS [7].

Questi tre RCT, pur chiarendo meglio il ruolo del SCS, hanno lasciato alcune questioni aperte ed irrisolte.

Lo stato della mutazione BRCA e la caratterizzazione molecolare del tumore stanno contribuendo a ridisegnare la definizione di sensibilità al platino; in tale contesto indagare la correlazione tra SCS e il profilo genetico del tumore risulta ad oggi prioritario [8].

Infatti, nel contesto dei RCT, l'analisi BRCA non è stata riportata né sul GOG 213 e nemmeno sul Desktop III, mentre solo 75 pazienti sui 357 arruolati sono stati profilati per la mutazione germinale BRCA nello studio SOC-1 [5,6,7]. Inoltre, negli ultimi anni la terapia di mantenimento con agenti anti-angiogenetici (Bevacizumab) ed inibitori della poliADP-ribosio polimerasi (PARPi) è emersa in modo preponderante come standard di cura [9,10,11,12].

Tuttavia, solo il 4,9% dei pazienti in Desktop III e circa il 10% in SOC-1 hanno beneficiato della terapia con PARPi, mentre l'84% dei pazienti in GOG 213, il 23% in DESKTOP III e l'1% nel SOC-1 hanno ricevuto il mantenimento con bevacizumab [5,6,7].



<p>OBIETTIVI DELLO STUDIO</p>	<p><u>Primario:</u> Valutare l'esito della chirurgia citoriduttiva secondaria (SCS) e/o della sola chemioterapia associata o meno a terapia di mantenimento con PARPi o Bevacizumab in uno scenario reale di pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico il cui stato mutazionale BRCA/HRD sia disponibile.</p> <p><u>Secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Descrivere le caratteristiche cliniche e molecolari dei pazienti sottoposti a citoriduzione secondaria e/o sola chemioterapia. • Descrivere le caratteristiche della citoriduzione secondaria e il suo esito in termini di resezione macroscopica completa (CGR). • Descrivere le complicanze intra e postoperatorie che si verificano entro 30 giorni dalla citoriduzione secondaria e il tempo necessario per intraprendere la chemioterapia.
<p>ENDPOINT</p>	<p><u>Primari:</u> Valutare gli outcomes oncologici misurati dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e dalla sopravvivenza post-recidiva (PRS) in una serie di pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico sottoposte a citoriduzione secondaria e/o chemioterapia e stratificati per mutazione BRCA/HRD e per terapia di mantenimento con PARPi o Bevacizumab.</p> <p><u>Secondari:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tutte le variabili considerate saranno riassunte per illustrarne le caratteristiche cliniche e genetiche e tabulate in base al trattamento ricevuto (SCS o solo chemioterapia). • La frequenza relativa di CGR sarà calcolata come rapporto tra il numero di CGR ottenute e il numero totale di pazienti sottoposte a SCS e tabulata in base alle caratteristiche dei pazienti. • Le complicanze intra e post-operatorie saranno classificate secondo le classificazioni Clavien-Dindo e CTCAE.



<p>_DISEGNO DELLO STUDIO OGGETTO DELLO STUDIO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Studio interventistico con farmaco - fase I, - fase II, - fase III , - fase IV - con placebo - Indagine clinica con dispositivo medico - con dispositivo medico marchio CE - a. Utilizzo secondo indicazione - b. Utilizzo diverso da indicazione - con dispositivo senza marchio CE - - Senza Farmaco/ dispositivo medico - Altro(specificare) - Studio osservazionale: - con farmaco - con dispositivo medico - altro <ul style="list-style-type: none"> o Coorte prospettica o Registro di casi prospettico o Serie di casi o Di accuratezza diagnostica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prospettico ▪ Retrospektivo X Coorte retrospettiva o Caso-controllo o Ecologico o Registro di casi solo retrospettivo o Trasversale/Survey o Altro (Specificare)_____
<p>NUMERO DI presso FPG e totali (se multicentrico)</p>	<p>400 casi totali di cui 300 presso FPG.</p>
<p>POPOLAZIONE TARGET</p>	<p>Pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico.</p>
<p>CRITERI DI INCLUSIONE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti di età superiore ai 18 anni • Diagnosi iniziale di carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio o peritoneale di grado moderato/alto

	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi di prima recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico, delle tube di Falloppio o del peritoneo di grado moderato/alto • Pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva secondaria o sola chemioterapia • Test BRCA e/o HRD disponibili
CRITERI DI ESCLUSIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti giudicati unfit per la citoriduzione secondaria e/o la chemioterapia • Tumori ovarici borderline e carcinoma ovarico non epiteliale • Tumori di basso grado e mucinosi • Recidiva del tumore platinorefrattaria o platinoresistente (recidiva del tumore entro 3 o 6 mesi dal termine della chemioterapia a base di platino) • Test BRCA e/o HRD non disponibili • Dati di follow-up non disponibili
DURATA DELLO STUDIO e DURATA DELL'ARRUOLAMENTO	24 mesi
TRATTAMENTO/PROCEDURA SPERIMENTALE	N/A
ANALISI STATISTICA e dimensionamento campionario se applicabile	Data la natura retrospettiva dello studio e l'obiettivo primario puramente descrittivo, non vengono prese in considerazione ipotesi formali e si stima di raggiungere un campione di circa 400 pazienti.
SICUREZZA/GESTIONE EVENTI AVVERSI	N/A
DOCUMENTO DI RIFERIMENTO PER LA SICUREZZA	N/A
BIBLIOGRAFIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I,

	<p>Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. <i>Ann Oncol.</i> 2019 May 1;30(5):672-705. doi: 10.1093/annonc/mdz062. PMID: 31046081.</p> <p>2. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, Chen LM, Cristea M, DeRosa M, Eisenhauer EL, Gershenson DM, Gray HJ, Grisham R, Hakam A, Jain A, Karam A, Konecny GE, Leath CA, Liu J, Mahdi H, Martin L, Matei D, McHale M, McLean K, Miller DS, O'Malley DM, Percac-Lima S, Ratner E, Remmenga SW, Vargas R, Werner TL, Zsiros E, Burns JL, Eng AM. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2021 Feb 2;19(2):191-226. doi: 10.6004/jnccn.2021.0007. PMID: 33545690.</p> <p>3. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. <i>Gynecol Oncol.</i> 2009 Jan;112(1):265-74. doi:</p>
--	--



	<p>10.1016/j.ygyno.2008.08.033. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18937969.</p> <p>4. Baek MH, Park EY, Ha HI, Park SY, Lim MC, Fotopoulou C, Bristow RE. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. <i>J Clin Oncol</i>. 2022 May 20;40(15):1659-1670. doi: 10.1200/JCO.21.02085. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35188810.</p> <p>5. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, Mosgaard BJ, Selle F, Guyon F, Pomel C, Lécuru F, Zang R, Avall-Lundqvist E, Kim JW, Ponce J, Raspagliesi F, Kristensen G, Classe JM, Hillemanns P, Jensen P, Hasenburg A, Ghaem-Maghani S, Mirza MR, Lund B, Reinthaller A, Santaballa A, Olaitan A, Hilpert F, du Bois A; DESKTOP III Investigators. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2021 Dec 2;385(23):2123-2131. doi: 10.1056/NEJMoa2103294. Erratum in: <i>N Engl J Med</i>. 2022 Feb 17;386(7):704. PMID: 34874631.</p> <p>6. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, Jia H, Huang X, Cai Y, Yin S, Jiang R, Tian W, Gao W, Liu J, Yang H, Cheng X, Zang R. Secondary cytoreduction</p>
--	--



	<p>followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Apr;22(4):439-449. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33705695.</p> <p>7. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Kim JW, Park SY, Kim BG, Nam JH, Fujiwara K, Walker JL, Casey AC, Alvarez Secord A, Rubin S, Chan JK, DiSilvestro P, Davidson SA, Cohn DE, Tewari KS, Basen-Engquist K, Huang HQ, Brady MF, Mannel RS. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 14;381(20):1929-1939. doi: 10.1056/NEJMoa1902626. PMID: 31722153; PMCID: PMC6941470.</p> <p>8. Buechel M, Herzog TJ, Westin SN, Coleman RL, Monk BJ, Moore KN. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option. <i>Ann Oncol.</i> 2019 May 1;30(5):721-732. doi: 10.1093/annonc/mdz104. PMID: 30887020; PMCID: PMC8887593.</p>
--	--



	<p>9. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, doubleblind, 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. <i>J Clin Oncol</i> 2012; 30(17): 2039–2045.</p> <p>10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F 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. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18(9): 1274–1284.</p> <p>11. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 2016; 375(22): 2154–2164.</p> <p>12. Swisher EM, Lin KK, Oza AM et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2017; 18(1): 75–87.</p>
--	--