

Commentary: ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours

Annals of Oncology, Volume 30, Issue 5, May 2019



A cura della Dott.ssa Vanda Salutati

Ginecologa Oncologa, Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” IRCCS di Roma

La consensus ESMO-ESGO sul carcinoma ovarico si è svolta dal 12 al 14 aprile 2018 a Milano; è stata tenuta da un gruppo multidisciplinare di 40 esperti di spicco nell’ambito del carcinoma ovarico e presenta delle raccomandazioni basate sull’evidenza, al fine di migliorare la qualità dell’assistenza delle donne affette da carcinoma ovarico.

Le raccomandazioni si sono focalizzate su alcuni aspetti fondamentali quali anatomia patologica e biologia molecolare, gestione dei tumori in stadio iniziale e borderline, malattia in stadio avanzato e recidiva. Prima della conferenza, il gruppo di esperti ha lavorato sulle domande clinicamente rilevanti nella gestione delle pazienti con carcinoma ovarico unitamente a una revisione sistematica della letteratura degli studi pubblicati tra gennaio 2007 e dicembre 2017. Durante la consensus, il gruppo di esperti ha sviluppato raccomandazioni per ogni specifica domanda.

Delle 20 domande affrontate nel documento di seguito quelle che sembrano impattare maggiormente sulle decisioni cliniche del ginecologo oncologo.

1) Esistono eccezioni alla gestione chirurgica standard per il carcinoma ovarico in stadio iniziale?

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
La laparotomia è l’approccio chirurgico standard per il trattamento e la stadiazione di pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale	V	A	100%
La chirurgia minimamente invasiva può essere eseguita per il restaging	IV	B	Yes 75% No 12.5% Astenuiti 12.5%
Qualunque sia l’approccio usato, la rottura della capsula deve essere assolutamente evitata	IV	A	Yes 100%
Il restaging è obbligatorio anche se non modifica l’indicazione della chemioterapia adiuvante.	IV	B	Yes 100%
Il restaging peritoneale deve essere preso in considerazione in caso di riscontro di STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma)	IV	B	Yes 100%
La stadiazione chirurgica standard comprende l’asportazione sistematica dei linfonodi delle regioni pelvica e paraortica fino all’origine dei vasi renali di sinistra.	IV	A	Yes 77.5% No 22.5%
La linfoadenectomia di restaging può essere evitata se lo stato linfonodale non altera la gestione della paziente.	V	B	Yes 95 % Astenuiti 5%

Tali raccomandazioni sono molto importanti perché sottolineano l'importanza di asportare il tumore in stadio iniziale integro e di eseguire correttamente un restaging chirurgico. La ristadiatione laparoscopica è una tecnica accettabile se eseguita da un ginecologo oncologo con adeguata esperienza nell'eseguire una valutazione d'insieme.

Quando il carcinoma sia una diagnosi incidentale alla chirurgia per una sospetta condizione benigna, la seconda procedura chirurgica è necessaria quando la paziente non sia stata stadiata appropriatamente. Il ruolo della linfoadenectomia nel tumore ovarico in stadio iniziale è da sempre dibattuto. L'incidenza media riportata in letteratura di metastasi linfonodali nel carcinoma ovarico in stadio iniziale è del 14.2% (range 6.1-29.6%). La linfoadenectomia paraortica è parte della stadiazione chirurgica ed è raccomandata per definire lo stadio della malattia ed eventualmente candidare le pazienti a un trattamento sistemico adiuvante. [1-2]. Da una recente revisione sistematica della letteratura [3] uno dei limiti degli studi pubblicati sulla linfoadenectomia è che non è riportata una differenza in base ai diversi istotipi. In considerazione delle recenti acquisizioni che riportano i diversi istotipi di carcinoma ovarico come entità biologiche completamente diverse, sarebbero necessari maggiori dati sull'utilità della linfoadenectomia nelle diverse istologie. L'incidenza di metastasi linfonodali riportata in letteratura in base ai diversi istotipi è di circa il 19% per i carcinomi sierosi di alto grado, 2.7 % per i sierosi di basso grado, 13% endometrioidi, 20.8% per i cellule chiare, 1.7 % nei mucinosi [4].

In tale contesto le raccomandazioni di una delle ultime consensus GCIG sconsigliano di eseguire la linfoadenectomia nelle pazienti con carcinoma ovarico di tipo mucinoso. [5].

2) Tutti i carcinomi di stadio I devono essere sottoposti a chemioterapia adiuvante e, in caso contrario, quali non ne necessitano?

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
La chemioterapia adiuvante deve essere offerta a pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale (stadio I-IIA) ad eccezione di pazienti chirurgicamente stadiati completamente, eccetto: IA di sieroso di basso grado Endometrioidi IA G1-2 IA mucinoso G1-2 (a crescita espansiva)	II	A	100%
La chemioterapia adiuvante non è raccomandata nello STIC	V	A	Yes 100%
Il beneficio della chemioterapia adiuvante è incerto per i pazienti con i seguenti tumori e deve essere discusso su base individuale: Carcinoma a cellule chiare stadio IA e IB / IC1 Endometrioidi IB / IC G1-2 IB / IC sieroso di basso grado IC mucinoso di grado 1 e 2 (crescita espansiva) IA mucinoso (crescita infiltrativa)	III	C	Yes 92.5% No 7.5%
Per i pazienti con malattia allo stadio iniziale che richiedono chemioterapia adiuvante, i regimi di trattamento accettabili sono: Carboplatino da solo Carboplatino / paclitaxel	I II	A A	Yes 100% Yes 100%
Per le pazienti trattate con solo carboplatino, sono raccomandati 6 cicli.	I	A	Yes 100%
Per le pazienti trattate con carboplatino e paclitaxel, è raccomandato un minimo di 3 cicli, ad eccezione del sottogruppo sieroso di alto grado o	II	B	Yes 77.5% No 22.5%

dello stadio IC (qualsiasi tipo istologico), per il quale sono raccomandati 6 cicli.			
--	--	--	--

Futuri studi mirati all'individuazione di biomarcatori molecolari e genetici che consentano una migliore definizione delle classi di rischio negli stadi precoci, riusciranno a definire meglio il ruolo della chemioterapia adiuvante nei pazienti con neoplasia in stadio iniziale.

3) Come selezionare i pazienti per la chirurgia primaria di debulking o la chemioterapia neoadiuvante?

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
La selezione dei pazienti per la chirurgia primaria di debulking o il trattamento neoadiuvante deve essere effettuata in un centro per il cancro ovarico specialistico, secondo le raccomandazioni di qualità ESGO 2016 in un contesto multidisciplinare.	IV	A	100%
La resezione completa del tumore è il fattore prognostico più importante per i pazienti con carcinoma ovarico avanzato ed è l'obiettivo principale della chirurgia.	IV	A	Yes 100%
Quando la resezione completa della malattia appare fattibile (sia la diffusione della malattia che le condizioni generali del paziente), la chirurgia primaria deve essere presa in considerazione	IV	B	Yes 100%
Per valutare l'entità della malattia deve essere utilizzato un work-up diagnostico con TC, PET-CT o MRI pesata in diffusione e con tecnica ecografica in centri esperti o laparoscopia diagnostica.	III	C	Yes 100%
<p>Le pazienti non sono candidate per la chirurgia primaria (secondo le raccomandazioni ESGO 2017 [190]) se è presente la seguente diffusione di malattia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrazione della radice del mesentero • Carcinomatosi diffusa dell'intestino tenue tale da portare a multiple resezioni intestinali con conseguente sindrome dell'intestino corto (restante intestino <1,5 m) • Coinvolgimento diffuso / infiltrazione profonda di stomaco / duodeno e/o testa o parte centrale del pancreas • Coinvolgimento del tronco celiaco, arterie epatiche, arteria gastrica sinistra • Metastasi epatiche parenchimali centrali o multisegmentali • Metastasi polmonari parenchimali multiple (preferibilmente istologicamente testate) • Linfonodi non resecabili • Metastasi cerebrali 	III	A	Yes 100%

La valutazione di inoperabilità deve essere fatta in centri esperti di Ginecologia Oncologica e da operatori con adeguata esperienza, infatti alcuni studi hanno dimostrato un'aumento della sopravvivenza e del tasso di citoriduzione primaria nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in centri di riferimento [6].

La linfadenectomia sistematica pelvica e lombo aortica è certamente una procedura di grande importanza stadiativa, infatti evidenzia un numero di metastasi linfonodale superiore rispetto al campionamento (22% vs 9% secondo un recente studio randomizzato italiano condotto negli stadi apparentemente iniziali di malattia), mentre è attualmente in discussione il suo ruolo terapeutico. L'efficacia terapeutica della linfadenectomia sistematica pelvica e lomboaortica nelle pazienti con linfonodi non clinicamente sospetti e sottoposte a citoriduzione completa intraperitoneale è stata oggetto di uno studio multicentrico internazionale randomizzato (7) che ha evidenziato come la linfadenectomia sistematica in pazienti con carcinoma ovarico avanzato e linfonodi clinicamente negativi possa essere omessa in quanto non si traduce in un aumento significativo della sopravvivenza.

4) Qual è il ruolo attuale del bevacizumab nel trattamento di prima linea?

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
Bevacizumab (15 mg / kg o 7,5 mg / kg ogni 3 settimane per un massimo di 15 mesi) migliora la PFS nei pazienti con carcinoma ovarico in stadio III-IV e deve essere considerato in aggiunta al carboplatino e al paclitaxel.	I	A	Yes 97% Astenuti 2.5%
Si può prendere in considerazione bevacizumab nel contesto neoadiuvante, sebbene non sia dimostrato un ulteriore miglioramento dell'efficacia con evidenza di livello I.	II	B	Yes 97.5% No 2.5%
Bevacizumab può essere somministrato con sicurezza come terapia neoadiuvante considerando che l'intervallo tra l'intervento chirurgico e la somministrazione sia di almeno 4-6 settimane.	II	B	Yes 100%

Il primo e farmaco biologico approvato per la terapia medica di I linea del carcinoma ovarico avanzato è il bevacizumab. Nei due studi randomizzati (GOG218 e ICON7) la chemioterapia standard con carboplatino e taxolo è stata confrontata con la stessa chemioterapia somministrata in combinazione con bevacizumab e seguita da mantenimento con solo bevacizumab, mostrando un incremento statisticamente significativo della progression free survival (12.7 vs 18.2 mesi nello studio GOG 218 e 16.0 vs 18.3 nello studio ICON7). Nei due studi sono state usate durate diverse di trattamento (15 mesi vs 12 mesi) e dosi differenti di bevacizumab (15 mg/kg vs 7.5 mg/kg). [219, 220] Un'analisi post.hoc dello studio ICON7 ha inoltre mostrato un vantaggio in OS (28.8 vs 36.6 mesi) nel sottogruppo delle pazienti a più alto rischio (stadi III e IV con residuo tumorale dopo la prima chirurgia e pazienti mai sottoposte ad intervento chirurgico). [8]

Sulla base dei risultati dello studio GOG218 ed ICON7 bevacizumab è indicato in combinazione con carboplatino/paclitaxel per 6 cicli e successivo mantenimento con solo bevacizumab fino ad un periodo complessivo di 15 mesi nelle pazienti in stadio IIIb-IV secondo l'approvazione ottenuta dall'EMA.

5) I regimi settimanali dovrebbero essere usati in prima linea?

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
Il regime settimanale nel trattamento di prima linea non migliora PFS o OS nella popolazione dei paesi occidentali.	I	A	Yes 100%
La schedula settimanale con carboplatino (AUC2) e paclitaxel (60 mg / m2) mostra una migliore qualità della vita e una ridotta tossicità (ad esempio alopecia, neuropatia) rispetto al programma standard di 3 settimane e può essere preso in considerazione.	I	B	Yes 95 % Astenuti 5%
La chemioterapia settimanale non può essere considerata in sostituzione bevacizumab	V	B	Yes 100%
Il carboplatino / paclitaxel trisettimanale rimane la chemioterapia standard per il trattamento del cancro ovarico di prima linea.	I	A	Yes 100%

Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% dei pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. Numerosi sforzi sono stati condotti negli ultimi 20 anni per migliorare la efficacia della chemioterapia di I linea.

Dopo i sorprendenti risultati dello studio SOLO 1, attualmente nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) e mutazione somatica o germinale del BRCA, lo standard consiste nell'eseguire una chemioterapia standard con carboplatino e paclitaxel seguita da terapia di mantenimento con Olparib compresse 800 mg/die per 2 anni. [9].

6) Come dovrebbe essere integrata la terapia molecolare mirata nella gestione della recidiva di carcinoma ovarico?

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea è nel maggior parte dei casi a carattere palliativo, risultando curativo in una minoranza delle pazienti.

L'istologia sierosa, la presenza della mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al trattamento. Fino a pochissimo tempo fa (Consensus sul carcinoma ovarico Tokyo 2015) l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica al momento della ripresa di malattia era l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (Platinum free interval-PFI). Il tasso di risposta al ritrattamento con platino è direttamente correlato con il PFI. Le pazienti recidivate si distinguono in refrattarie (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), resistenti (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), parzialmente platino sensibili (con PFI tra 6 e 12 mesi) e platino sensibili (PFI > 12 mesi). Attualmente, pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante per la scelta della terapia, altri aspetti (terapia ricevuta in prima linea, stato mutazionale del BRCA, idoneità o meno della paziente a ricevere un ritrattamento a base di platino) vanno presi in considerazione.

Si preferisce pertanto oggi parlare di Treatment Free Interval e di dividere le pazienti recidivate in quelle candidate ad un ritrattamento con platino e quelle non eleggibili per tale terapia.

Nelle pazienti non eleggibili per ritrattamento con platino, incluso le refrattarie e resistenti secondo PFI la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, la gemcitabina, il taxolo settimanale, la trabectedina

Nelle pazienti non candidate a rechallenge con platino e con PFI tra 6 e 12 mesi, uno studio di fase III ha dimostrato la superiorità della combinazione trabectedina-doxorubicina liposomiale peghilata rispetto alla sola doxorubicina liposomiale in termini di PFS e OS. [10]

Nel setting della malattia platino-sensibile (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di regimi a base di platino. Gli schemi con carboplatino e taxolo e carboplatino e gemcitabina si sono dimostrati superiori al carboplatino come agente singolo. [11]. Lo schema con carboplatino e doxorubicina liposomiale è risultato più efficace di carboplatino e taxolo in termini di PFS (HR, 0.821; 95% CI, 0.72 to 0.94; P = .005); con un PFS mediano di 11.3 mesi verso 9.4 mesi rispettivamente, ma non di OS, in associazione ad un migliore profilo di tossicità. [12].

Sunto della raccomandazione	LoE	GoR	Consensus
Bevacizumab in combinazione con chemioterapia di seconda linea a base di platino (gemcitabina o paclitaxel) seguita da somministrazione di bevacizumab ha dimostrato un beneficio in termini di tasso di risposte e aPFS e potrebbe essere raccomandato.	I	A	Yes 95 % Astenuiti 5%
Bevacizumab in combinazione con una terapia non platino in seconda linea (paclitaxel settimanale, PLD, topotecan) ha dimostrato un beneficio in termini di risposta di malattia, PFS, e miglioramento della qualità di vita e potrebbe essere raccomandato. (Approvato da EMA, non rimborsato da AIFA)	I	A	Yes 95 % Astenuiti 5%
Gli inibitori di PARP (olaparib, niraparib e rucaparib) quando somministrati come terapia di mantenimento in risposta a una seconda o più linee di trattamento a base di platino hanno dimostrato un beneficio in termini di PFS e potrebbero essere raccomandati. Il beneficio è maggiore, ma non limitato, nelle pazienti con una mutazione BRCA.	I	A	Yes 87.5 % Astenuiti 12.5%
Gli inibitori di PARP (rucaparib *, olaparib) sono attivi come monoterapia in pazienti con una mutazione BRCA e potrebbero essere considerati (attualmente solo rucaparib è approvato dall'EMA)	III	B	Yes 95 % Astenuiti 5%

Il cancro dell'ovaio, pur essendo un tumore non frequente, rappresenta la prima causa di mortalità per tumori ginecologici nei paesi industrializzati Il calo della mortalità osservato recentemente è conseguenza dei miglioramenti ottenuti con un approccio integrato multidisciplinare sostenuto dalla maggiore conoscenza della biologia tumorale e dalla disponibilità di nuovi farmaci. La Consensus ESMO-ESGO sul carcinoma ovarico rappresenta uno strumento basato sulle migliori prove scientifiche e sull'esperienza in grado di fornire una guida pratica ed esaustiva per la pratica clinica

Appendice 1 .

Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione (adattati dalla Società di malattie infettive dell'America-Stati Uniti Servizio di sanità pubblica)

Livelli di evidenza

I Evidenza da almeno un grande studio randomizzato controllato di buona qualità metodologica (basso potenziale di bias) o meta-analisi di studi randomizzati ben condotti senza eterogeneità

II Piccoli studi randomizzati o grandi studi randomizzati con sospetto di bias (qualità metodologica inferiore) o meta-analisi di tali studi o di studi con eterogeneità dimostrata

III Studi prospettici di coorte

IV Studi di coorte retrospettivi o studi caso-controllo

V Studi senza gruppo di controllo, case report, opinioni di esperti

Gradi di raccomandazione

- A. Forte evidenza di efficacia con un sostanziale beneficio clinico, fortemente raccomandata
- B. Evidenze forti o moderate per l'efficacia ma con un limitato beneficio clinico, generalmente raccomandate
- C. Insufficienti evidenze di efficacia o i benefici non superano i rischi o gli svantaggi (eventi avversi, costi, ecc.). Facoltativo
- D. Evidenza moderata rispetto all'efficacia. Generalmente non raccomandato
- E. Forte evidenza contro l'efficacia. Mai raccomandata

Ref.

- 1) Berek J, Crum C, Friedlander M. FIGO cancer report 2012. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 119S2;118–129.
- 2) Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32
- 3) Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of Lymph Node Metastases in Apparent Early-Stage Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Oct;26(8):1407-14
- 4) Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, Chiappa V, Dondi G, Leone Roberti Maggiore U, Scaffa C, Borghi C, Montanelli L, Lorusso D, Raspagliesi F. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol.* 2017 Oct;147(1):61-65

- 5) *Ledermann JA, Luvero D, Shafer A, O'Connor D, Mangili G, Friedlander M et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S14-9*
- 6) *Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. Gynecol Oncol. 2016 Aug;142(2):211-6*
- 7) *Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Aletti G, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burges A, Kimmig R, Scambia G, Greggi S, Hilpert F, Hasenburg A, Hillemanns P, Giorda G, von Leffern I, Schade-Brittinger C, Wagner U, du Bois A. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. N Engl J Med. 2019 Feb 28*
- 8) *Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med, 2011. 365(26): p. 2484-96*
- 9) *Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26)*
- 10) *Monk, B.J., et al., Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. Eur J Cancer, 2012. 48(15): p. 2361-8.*
- 11) *Parmar, M.K., et al., Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet, 2003. 361(9375): p. 2099-106.*
- 12) *Pujade-Lauraine, E., et al., Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol, 2010. 28(20): p. 3323-9.*