



# Linee guida CARCINOMA DELL'OVAIO

**Edizione 2025**

In collaborazione con



LA CURA DI PRECISIONE



Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 8 agosto 2022**

**Aggiornamento 21 maggio 2026**

<b>Coordinatore</b>	Domenica Lorusso	UOC di Ginecologia Oncologica di Humanitas San Pio X, Milano
<b>Segretario</b>	Roberto Sabbatini	SC Oncologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Modena
<b>Membri del panel di esperti</b>	Giovanni Aletti	Divisione di Ginecologia Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
	Sabrina Chiara Cecere	SC di Oncologia Medica Sperimentale Uro-ginecologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
	Francesca De Felice	Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ed Anatomico-Patologiche, Sapienza Università di Roma
	Angiolo Gadducci	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione di Ginecologia e Ostetricia, Università di Pisa
	Fabio Landoni	Università di Milano - Bicocca, Monza
	Elena Maccaroni	Clinica di Oncologia Medica, AOU delle Marche, Ancona
	Giorgia Mangili	Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, San Raffaele Hospital IRCCS, Milano
	Cristina Riva	Anatomia e Istologia Patologica, Università degli Studi dell’Insubria di Varese
	Vanda Salutarì	Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma
	Giovanni Scambia †	Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma

<b>Revisori</b>	Pierfranco Conte	AIOM	Direzione Scientifica IRCCS Ospedale San Camillo, Venezia; Università degli Studi di Padova
	Pierandrea De Iaco	SIGO	Ginecologia Oncologica, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna
	Roberta Lazzari	AIRO	Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
	Claudia Marchetti	SIGO	Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
	Paolo Scollo	SIGO	Ginecologia ed Ostetricia, Università Kore, Enna
	Gian Franco Zannoni	SIAPEC	Anatomia Patologica Generale, Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica

## Indice

Come leggere le raccomandazioni .....	6
Scopo e obiettivi della Linea guida .....	8
Algoritmi .....	13
Introduzione .....	18
1. Dati epidemiologici .....	19
2. Biologia molecolare: il tumore ovarico è una singola entità?.....	20
3. Fattori di rischio .....	23
4. Fattori prognostici .....	26
4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia.....	26
4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia .....	27
5. Screening .....	28
6. Stadiazione .....	29
7. Terapia chirurgica .....	31
7.1 Citoriduzione chirurgica primaria .....	31
7.2 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico I-II stadio .....	31
7.3 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico in stadio avanzato .....	33
7.4 Chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia d'intervallo .....	36
7.5 Citoriduzione secondaria della malattia recidiva .....	38
8. Terapia medica di prima linea .....	42
8.1 Terapia medica del carcinoma ovarico stadio I e IIA .....	42
8.2 Terapia medica del carcinoma ovarico stadi avanzati (stadi IIB-IV) .....	43
8.3 Terapia di mantenimento .....	43
9. Terapia medica di seconda linea .....	58
10. Follow-up dei tumori epiteliali dell'ovaio .....	64
10.1 Aspetti clinici .....	64
10.2 Survivorship care .....	65
11. Tumori a basso grado di malignità (borderline) .....	67

---

12.	Tumori stromali e dei cordoni sessuali .....	72
13.	Tumori a cellule germinali .....	81
14.	Il ruolo della radioterapia nel tumore dell'ovaio .....	89
15.	Cure palliative .....	91
<i>Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi .....</i>		92
<i>Appendice 2: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM .....</i>		109
<i>Appendice 3: Commenti dei revisori esterni .....</i>		137
<i>Appendice 4: Conflitti di interesse .....</i>		139

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Forte a favore</b>



### (1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
<b>Forza della raccomandazione:</b>
<b>Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:</b> <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Qualità delle prove</b>  La qualità delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Qualità globale delle prove: .....</b>

**(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

**CONFLITTO DI INTERESSE**

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>MODERATA</b>	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib+trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b>		

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it/](http://www.aiom.it/)

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Le Linee guida AIOM Carcinoma dell’ovaio hanno lo scopo di formulare specifiche raccomandazioni in relazione a quesiti clinici riguardanti il trattamento medico e chirurgico della malattia nelle sue diverse fasi. Nel testo sono inoltre presenti indicazioni relativamente alla epidemiologia, istologia, prevenzione primaria e secondaria e alle procedure diagnostiche, terapeutiche e di follow-up comunemente condivise dalla comunità scientifica e utilizzate nella pratica clinica. Il testo contiene inoltre informazioni relative agli studi clinici che hanno cambiato la pratica clinica.

Le Linee guida sono state formulate sia per i più comuni tumori epiteliali dell’ovaio, sia per i tumori germinali e stromali. La popolazione cui si rivolgono è rappresentata da soggetti di età >18 anni, con diagnosi di carcinoma dell’ovaio nelle varie fasi della malattia, rimandando al giudizio del clinico che ha in cura la paziente la responsabilità di valutare la possibilità di applicare al singolo caso quanto suggerito o raccomandato

dalle Linee guida in funzione della loro compatibilità con lo stato generale di salute della paziente. Come ricordato più volte nel testo, appare opportuno ricordare che tale valutazione dovrebbe sempre essere effettuata da medici specialisti esperti nel trattamento del tumore dell'ovaio, in centri di riferimento e nell'ambito di gruppi multidisciplinari di patologia.

La popolazione cui si rivolgono le presenti raccomandazioni è rappresentata da persone con diagnosi di tumore dell'ovaio, incluse le neoplasie epiteliali, germinali e stromali, in tutte le fasi di malattia e nei diversi setting terapeutici.

Gli studi considerati a supporto delle singole raccomandazioni non riportano dati stratificati per sesso assegnato alla nascita, identità di genere o altre caratteristiche correlate al genere. La letteratura disponibile risulta pertanto limitata nella valutazione di eventuali differenze negli esiti clinici, nell'esperienza di malattia, nell'accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici e nei bisogni assistenziali dei diversi sottogruppi di popolazione.

Alla luce di tali lacune di evidenza, non è attualmente possibile formulare raccomandazioni specifiche dedicate ai differenti sottogruppi definiti in base al genere. Tuttavia, il panel riconosce l'importanza di un approccio inclusivo e personalizzato, che tenga conto delle dimensioni biologiche, psicologiche, sociali e identitarie correlate al genere nell'ambito della presa in carico oncologica. Le raccomandazioni devono pertanto essere applicate garantendo equità di accesso alle cure, appropriatezza clinica e rispetto dell'identità e delle preferenze della persona assistita, tenendo conto delle caratteristiche cliniche individuali, dello stadio di malattia, delle condizioni generali e degli obiettivi terapeutici condivisi.

Il panel sottolinea inoltre la necessità che i futuri studi clinici e osservazionali includano in maniera sistematica la raccolta e l'analisi di dati relativi al genere, al fine di colmare le attuali lacune conoscitive e favorire lo sviluppo di raccomandazioni maggiormente inclusive e basate sull'evidenza.

## APPLICABILITÀ

### *Implementazione*

La diffusione e l'implementazione della presente Linea guida trarranno vantaggio dalla partecipazione multidisciplinare di Società scientifiche, Associazioni di pazienti e reti oncologiche nazionali coinvolte nella diagnosi e nel trattamento dei tumori ginecologici.

La Linea guida sarà diffusa tramite i principali canali istituzionali e scientifici, pubblicata sui siti web delle Società scientifiche partecipanti e presentata nei principali congressi nazionali e internazionali di oncologia ginecologica, ginecologia, anatomia patologica, radiologia, radioterapia, cure palliative e infermieristica oncologica.

Saranno promosse iniziative formative rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico delle pazienti con tumore ovarico, anche mediante corsi ECM, webinar e attività di formazione interdisciplinare. Particolare attenzione sarà dedicata alla sensibilizzazione degli specialisti sull'importanza della diagnosi precoce, della corretta stadiazione, dell'appropriatezza terapeutica e della presa in carico multidisciplinare.

Potranno inoltre essere promossi percorsi di Alta Formazione Universitaria e programmi di aggiornamento dedicati all'oncologia ginecologica, con l'obiettivo di uniformare le competenze professionali e favorire l'accesso tempestivo ai percorsi diagnostico-terapeutici più appropriati.

Sarà predisposto materiale divulgativo rivolto alle pazienti e ai caregiver, al fine di rendere le raccomandazioni accessibili e comprensibili anche alla popolazione generale. In particolare, saranno prodotti documenti informativi, articoli scientifici e materiali divulgativi riguardanti i sintomi, i percorsi diagnostici, le opzioni terapeutiche, il follow-up e gli aspetti psicologici e assistenziali correlati alla malattia.

#### *Fattori facilitanti e possibili ostacoli*

Il panel ritiene che uno dei principali fattori facilitanti per l'implementazione della presente Linea guida sia la crescente attenzione verso la qualità delle cure e la centralità della paziente nei percorsi oncologici ginecologici. Negli ultimi anni si è progressivamente consolidata, nella comunità scientifica e clinica, la consapevolezza che la gestione del tumore ovarico richieda un approccio multidisciplinare integrato e il trattamento in centri ad elevata esperienza.

Ulteriore elemento facilitante è rappresentato dallo sviluppo di reti oncologiche regionali e nazionali dedicate ai tumori ginecologici, che consentono una più rapida presa in carico delle pazienti e un più efficace coordinamento tra ginecologi oncologi, oncologi medici, anatomopatologi, radiologi, genetisti, radioterapisti, psicologi e personale infermieristico.

Tra i principali ostacoli all'applicazione della Linea guida permangono tuttavia la disomogeneità territoriale nell'accesso ai centri specializzati, la variabilità regionale dei percorsi organizzativi e delle risorse disponibili, nonché le differenze nell'accesso ai test molecolari e genetici raccomandati.

Ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di garantire una tempestiva diagnosi e un corretto inquadramento clinico senza ritardare l'avvio dei trattamenti chirurgici e sistemici appropriati. Potranno inoltre costituire fattori limitanti la non uniforme disponibilità di team multidisciplinari dedicati, le difficoltà organizzative nella gestione integrata dei percorsi assistenziali e, in alcuni contesti, l'accesso non omogeneo alle terapie innovative.

L'implementazione di programmi formativi dedicati, la definizione di PDTA condivisi e il rafforzamento delle reti oncologiche ginecologiche potranno favorire una progressiva estensione dell'applicazione della presente Linea guida.

### *Monitoraggio*

Verrà condotto un audit periodico, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti assistenziali, al fine di verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente Linea guida.

Indicatori di processo per l'aderenza alla Linea guida potranno includere:

- percentuale di pazienti valutate in ambito multidisciplinare;
- tempo intercorrente tra sospetto diagnostico e definizione istologica;
- tempo intercorrente tra diagnosi e avvio del trattamento;
- percentuale di pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica appropriata;
- percentuale di pazienti sottoposte a test genetici e biomolecolari raccomandati;
- adesione ai PDTA dedicati ai tumori ginecologici.

Indicatori di esito potranno comprendere:

- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione;
- tassi di completezza della citoreduzione chirurgica;
- accesso ai trattamenti sistemici raccomandati;
- qualità di vita riferita dalle pazienti;

- tossicità correlate ai trattamenti;
- soddisfazione della paziente rispetto al percorso assistenziale ricevuto.

### *Utilizzo delle risorse*

I criteri relativi alle risorse non vengono formalmente presi in considerazione per supportare o meno una raccomandazione e non vengono presi in considerazione nella struttura dell'Evidence to decision (EtD) framework, in quanto le raccomandazioni sono sviluppate da una prospettiva di salute di popolazione e appropriatezza clinica, piuttosto che da una prospettiva allocativa. Inoltre, nel contesto delle Linee guida AIOM, gli interventi raccomandati sono generalmente già rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, avendo quindi superato valutazioni regolatorie negoziali relative a sostenibilità economica e valore terapeutico. Le considerazioni economiche sono pertanto considerate implicitamente affrontate a livello istituzionale nazionale.

Tuttavia, il panel ritiene che la gestione del tumore ovarico comprenda interventi differenti per complessità, costi e necessità organizzative, tra cui diagnostica radiologica e molecolare, chirurgia oncologica specialistica, trattamenti sistemici, follow-up clinico e cure di supporto.

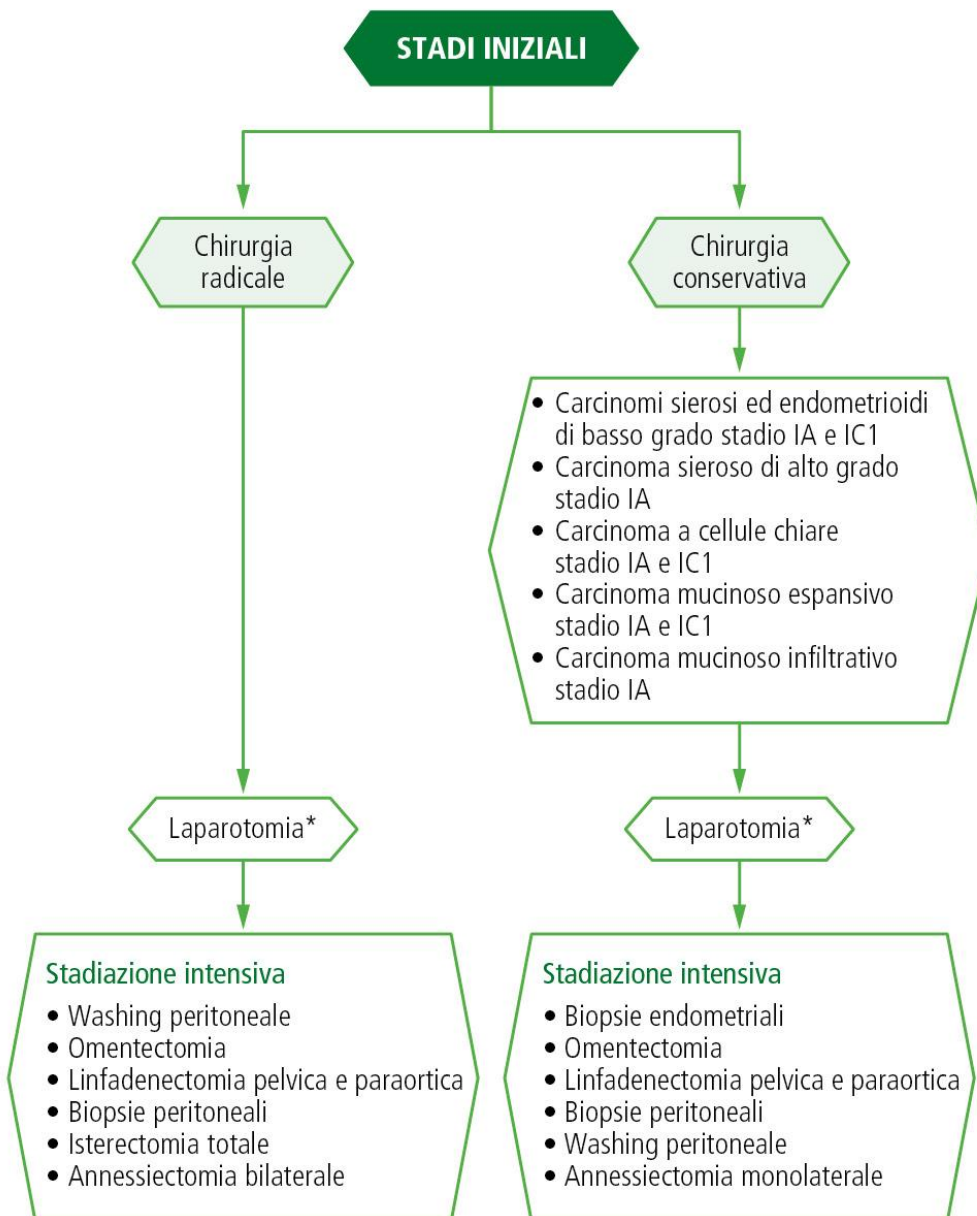
La chirurgia oncologica rappresenta uno degli elementi a maggiore impatto organizzativo e richiede équipe dedicate, adeguata esperienza specialistica e disponibilità di strutture ad elevata complessità assistenziale. Anche i trattamenti sistemici, incluse le terapie target e i farmaci biologici, comportano un significativo impiego di risorse professionali, tecnologiche ed economiche.

Ulteriori costi sono associati ai test genetici e biomolecolari, al monitoraggio clinico e radiologico, alla gestione degli eventi avversi e agli eventuali trattamenti nelle fasi avanzate o recidivate della malattia.

L'organizzazione di percorsi multidisciplinari strutturati e la centralizzazione delle pazienti in centri di riferimento potranno contribuire a migliorare l'appropriatezza delle cure, l'efficienza organizzativa e gli esiti clinici.

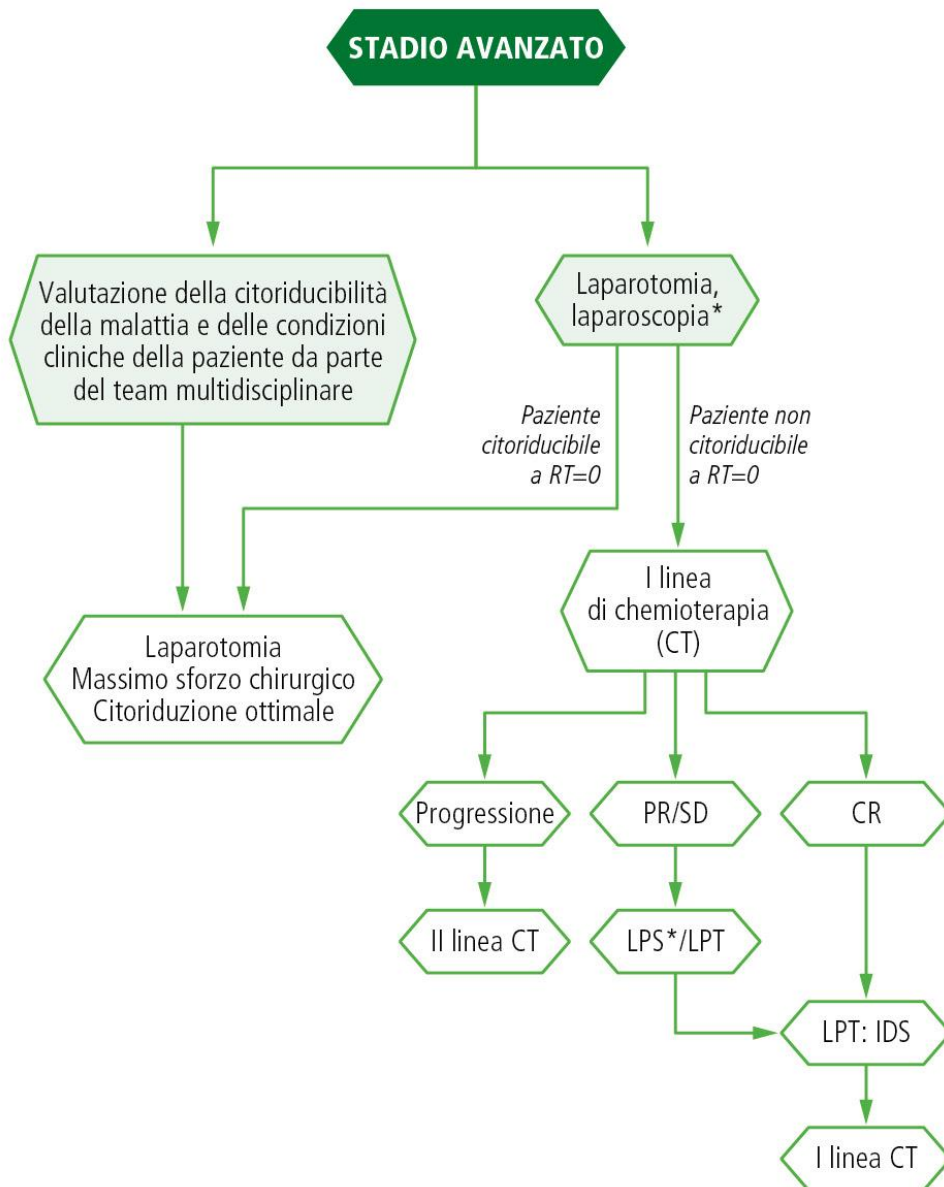
## ALGORITMI

### ALGORITMO 1: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA



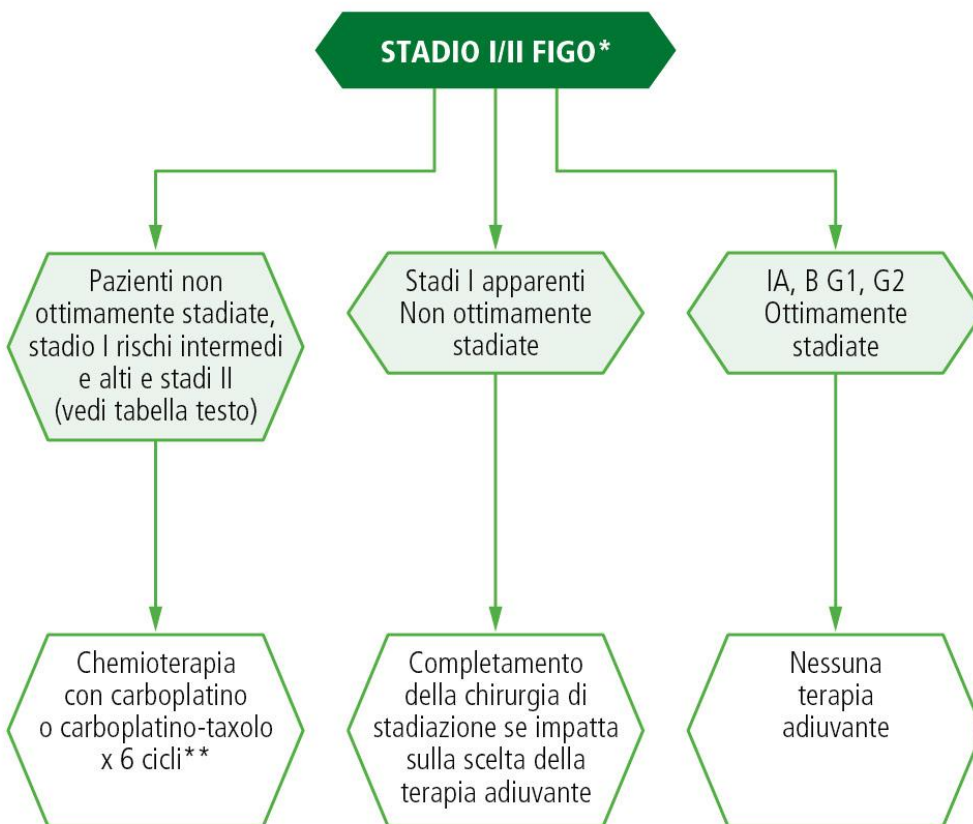
*\*Laparoscopia in Centri con specifica ed elevata esperienza.*

**ALGORITMO 2: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA CHIRURGICA STADIO AVANZATO**



*\*Solo in Centri di comprovata esperienza per valutare la citoriducibilità.*

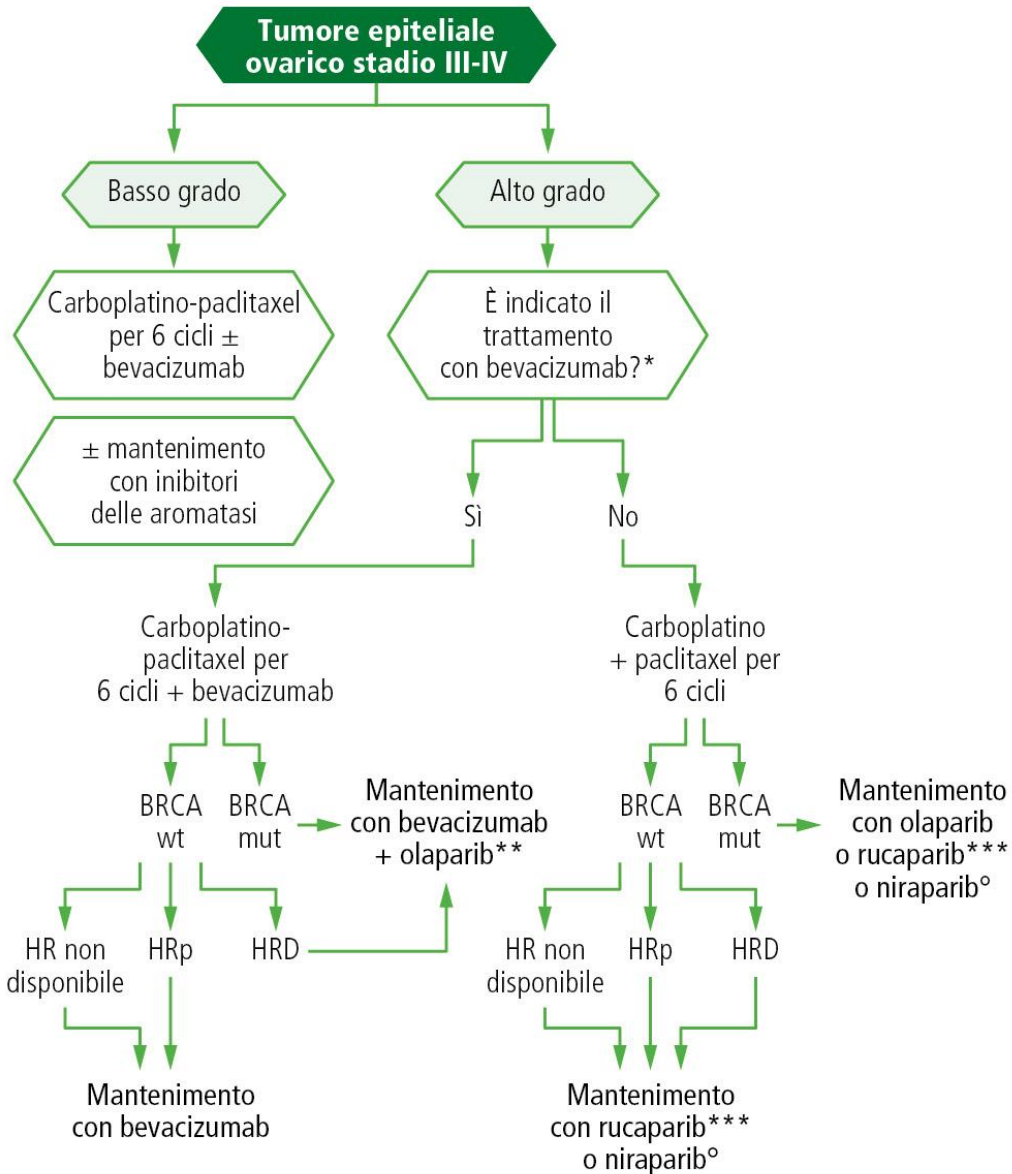
**ALGORITMO 3: CARCINOMA OVARICO - TRATTAMENTO STADIO I-II**



\* Completamento della stadiazione sempre raccomandato in caso di chirurgia sub-ottimale specie se questo impatta sulle scelte terapeutiche future.

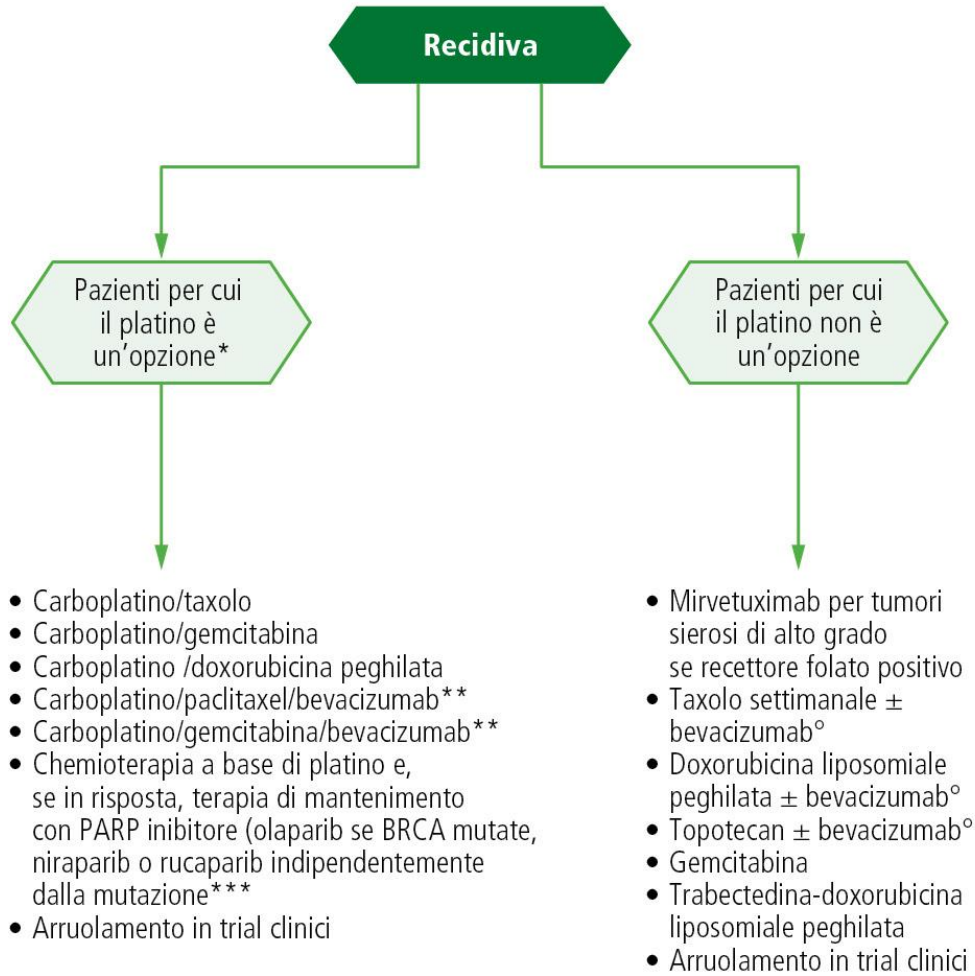
\*\*Sei cicli sono sempre raccomandati nell'istotipo sieroso di alto grado e negli stadi II.

**ALGORITMO 4: CARCINOMA OVARICO - TRATTAMENTO STADIO III-IV**



\* In base alle caratteristiche della paziente, allo stadio della malattia, all'esito della chirurgia e al desiderio della paziente.  
 \*\* Bevacizumab-olaparib non rimborsato in Italia per le pazienti BRCA mutate.  
 \*\*\* Rucaparib è rimborsato in Italia indipendentemente dal residuo di malattia.  
 ° Niraparib è rimborsato in Italia solo per le pazienti ad alto rischio (stadi III con residuo, stadi IV e pazienti che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante)  
 HRD: homologous recombination deficient; HRp: homologous recombination proficient.

**ALGORITMO 5: CARCINOMA OVARICO - TERAPIA DELLA RECIDIVA**



\* Considerare sempre la possibilità di chirurgia di salvataggio nelle pazienti con intervallo libero da platino >6 mesi con intento di citoriduzione completa.

\*\* Bevacizumab solo se non precedentemente somministrato e paziente alla prima recidiva.

\*\*\* Se PARPi naïve.

° Bevacizumab non è rimborsato in Italia per questa indicazione.

## Introduzione

Questo lavoro è stato redatto da un gruppo multidisciplinare composto da ginecologi oncologi, oncologi medici, radioterapisti oncologi, anatomo-patologi, esperti di terapie di supporto e rappresentanti delle associazioni di pazienti.

Il nostro intento è stato quello di riportare lo stato dell'arte e le basi clinico-scientifiche del trattamento del carcinoma dell'ovaio per definire Linee guida condivise per la diagnosi e la terapia medica e chirurgica delle neoplasie epiteliali, germinali e stromali ovariche.

Obiettivo del Gruppo di lavoro è stato quello di definire lo stato dell'arte del trattamento del tumore ovarico sulla base delle evidenze acquisite ma anche discutendo quelli che sono ancora i punti controversi e le zone d'ombra del trattamento, al fine di produrre una visione d'insieme il più esaustiva possibile.

La premessa generale e ineluttabile al trattamento di questa patologia rara è che venga gestita in un setting multidisciplinare e in centri di riferimento oncologico per il trattamento della stessa, perché la letteratura è chiara e concorde nell'evidenziare una prognosi di vita migliore per le pazienti trattate in accordo a questi due principi.

## 1. Dati epidemiologici

Il GLOBOCAN ha riportato 313.959 nuovi casi di carcinoma ovarico e 207.252 morti per questa neoplasia nel 2020 (1). L'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno calcolato che nel nostro Paese vi sono stati 5200 nuovi casi di tumore ovarico sempre nel 2020 (Banca-Dati AIRTUM).

La possibilità di sviluppare questa neoplasia nell'arco della vita è pari a 1/82 donne.

### Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(1):209-49.
2. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. Fondazione AIOM 2020; 7-15

## 2. Biologia molecolare: il tumore ovarico è una singola entità?

Il carcinoma epiteliale dell'ovaio (EOC) si divide in almeno 5 gruppi sulla base delle caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari: il carcinoma sieroso di alto grado (70% dei casi), il carcinoma endometrioide (10%), il carcinoma a cellule chiare (10%), il carcinoma mucinoso (3%) ed il carcinoma sieroso di basso grado (<5%). Queste neoplasie mostrano importanti differenze in termini di epidemiologia e fattori di rischio, pattern di disseminazione, alterazioni genetiche, risposta alla chemioterapia e prognosi. Il profilo immunoistochimico del carcinoma sieroso di alto grado prevede una positività per WT1, p16, BRCA1, per il recettore degli estrogeni (ER) e talvolta per il recettore del progesterone (PR) e un profilo aberrante (o immunofenotipo mutato) per p53. Anche la completa assenza di espressione ("null type") è sinonimo di aberrazione (immunofenotipo mutato). Sotto il profilo genetico, questo istotipo può presentare mutazioni germline o somatiche di BRCA1 e BRCA2. Le donne con mutazioni germline di BRCA1 o BRCA2 hanno un rischio variabile dal 30% al 70% di sviluppare un carcinoma ovarico nel corso della vita e, per tale motivo, l'annessiectomia bilaterale profilattica può essere presa in considerazione dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo (1). Il carcinoma sieroso di basso grado, che può derivare da un tumore borderline sieroso, mantiene solitamente la propria morfologia anche nelle recidive e raramente può progredire in carcinoma sieroso di alto grado. La progressione neoplastica di un tumore borderline in un carcinoma sieroso di basso grado si osserva solo nel 6-7% delle pazienti e di solito è un evento tardivo (2). Il carcinoma sieroso di basso grado non ha mutazioni di BRCA e di p53 ma, in circa i 2/3 dei casi, presenta mutazioni di BRAF e KRAS (2-4).

I carcinomi mucinosi primitivi ovarici sono estremamente rari (3). La presenza di una massa di grandi dimensioni (>13 cm) e l'unilateralità della neoplasia sono i parametri principali per differenziare un tumore primitivo mucinoso da una metastasi. Inoltre, i tumori mucinosi primitivi sono solitamente confinati all'ovaio e non presentano un coinvolgimento della superficie ovarica o quadri di pseudomyxoma peritonei. Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, i tumori ovarici mucinosi sono positivi in oltre l'80% dei casi alla citocheratina 7 (CK7) mentre i carcinomi metastatici del colon-retto sono CK7 negativi.

La maggior parte dei tumori ovarici mucinosi è positiva per CK20 e per CDX2, che rendono difficile la diagnosi differenziale con le metastasi da tumori gastrointestinali e pancreatici e delle vie biliari. Sono invece tumori negativi per WT1 e ER.

Sotto il profilo genetico, le mutazioni più frequentemente riscontrate nei tumori mucinosi sono quelle che interessano il gene KRAS, presenti in circa il 43,6% dei carcinomi mucinosi e nel 78,8% dei tumori mucinosi borderline. L'outcome clinico è eccellente nei casi in stadio I, mentre è sfavorevole nei casi con diffusione extragonadica per la scarsa responsività alla chemioterapia (5).

Il carcinoma endometriode di solito è di basso grado (G1-G2), e frequentemente si associa a focolai di endometriosi ovarica o pelvica e ad aree di adenofibroma endometriode o di tumore borderline endometriode (3). Per quanto riguarda i carcinomi endometrioidi di alto grado, la loro distinzione con un carcinoma sieroso di alto grado è spesso problematica anche per la co-espressione immunohistochimica del WT1 in entrambe le neoplasie oltre che per la somiglianza in termini di gene expression profiling (6).

Le mutazioni che coinvolgono ARID1A (AT-rich interactive domain 1A gene), documentate nei carcinomi endometrioidi e a cellule chiare, sono state riscontrate anche nei focolai di endometriosi adiacenti al tumore (7). Rispetto ai carcinomi endometrioidi dell'utero, i carcinomi endometrioidi dell'ovaio hanno una frequenza simile di alterazioni della  $\beta$ -catenina (CTNNB1: 38%) ma una più bassa incidenza di instabilità dei microsatelliti (17,5%) e di alterazioni di PTEN (14%) (3). Queste neoplasie sono positive per le citocheratine (CK7=97%; CK20=13%), per l'antigene epiteliale di membrana (EMA), la vimentina, ER e PR e negative per  $\alpha$ -inibina e calretinina.

Il carcinoma a cellule chiare (CCC), che ha una stretta associazione con l'endometriosi, è caratterizzato da mutazioni del PTEN, di ARID1A e di PIK3CA (3). Per quanto riguarda il profilo immunohistochimico, tipicamente i CCC sono positivi per CK7, EMA, HNF1-beta, napsina-A e sono negativi per ER, PR e WT1. Le pazienti in stadio IA presentano un outcome relativamente favorevole con sopravvivenze a 5 anni di circa 80-90%, mentre quelle con malattia avanzata hanno una prognosi pessima per la chemioresistenza intrinseca (8). Entrambi i carcinomi, istotipo endometriode e a cellule chiare, possono mostrare perdita delle proteine del sistema MMR e, in alcuni, casi essere associati a sindrome di Lynch.

## Bibliografia

1. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancers syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5):v103-v110.
2. Gershenson DM. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl. 1):i45-i49.
3. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* 2018; 80:11-27.
4. Gadducci A, Cosio S. Therapeutic approach to low-grade serous ovarian carcinoma: state of art and perspectives of clinical research. *Cancers (Basel).* 2020; 12:1336.
5. Babaier A, Ghatage P. Mucinous cancer of the ovary: overview and current status. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(1):52.
6. Rajendran S, McCluggage WG. WT1 positive ovarian endometrioid tumors: observations from consult cases and strategies for distinguishing from serous neoplasms. *Int J Gynecol Pathol.* 2022; 41:191-202.
7. Matias-Guiu X, Stewart CJ. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology.* 2018; 50:190-204.
8. Gadducci A, Multinu F, Cosio S, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021; 162:741-50.

### 3. Fattori di rischio

Per i tumori sierosi di alto grado si ipotizza l'origine da una lesione precancerosa (STIC) localizzata nella tuba (1). La fimbria tubarica è esposta allo stress ossidativo indotto dal ferro derivato dalla lisi dei globuli rossi durante la mestruazione retrograda (ipotesi della “mestruazione incessante”). I processi di ossido-riduzione del ferro ( $Fe^{3+} - Fe^{2+}$ ) generano specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, ROS), che causano perossidazione lipidica, rotture delle eliche del DNA, attivazione di oncogeni e inibizione di geni oncosoppressori (2).

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di carcinoma ovarico (3-5). L'effetto protettivo dell'uso protratto dei contraccettivi orali si mantiene più di 20 anni dopo la cessata assunzione. Quest'azione chemiopreventiva è stata dimostrata anche in donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/2.

I dati inerenti alla terapia ormonale sostitutiva e all'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali (6-7). L'analisi cumulativa di 5 studi caso-controllo su base di popolazione dell'Ovarian Cancer Association Consortium, comprendenti 1509 casi di carcinoma ovarico e 2295 controlli in postmenopausa, ha mostrato che l'uso di terapia estroprogestinica combinata continua non si associa ad un aumentato rischio di questa neoplasia (OR 0,85; IC95% 0,72-1,0) (8). Viceversa, l'analisi cumulativa di 906 donne con carcinoma ovarico e 1220 donne di controllo già sottoposte ad isterectomia incluse in uno studio caso-controllo dell'Ovarian Cancer Association Consortium ha evidenziato che le *current or recent users* per 10 o più anni di terapia sostitutiva con soli estrogeni avevano un rischio aumentato di carcinoma sieroso (OR 1,73; IC95% 1,26-2,38) e di carcinoma endometriode (OR 4,03; IC95% 1,91-8,49) dell'ovaio (7).

La trasformazione maligna dell'endometriosi è un evento non comune, che si verifica nello 0,7-2,5% dei casi (9). Uno studio di coorte danese, che ha analizzato 45.790 pazienti con diagnosi clinica di endometriosi tra il 1977 e il 2012, ha riportato che queste donne avevano uno standardized incidence ratio [SIR] = 1,34 (IC95% 1,16-1,55) di sviluppare questa neoplasia (9). Il rischio era particolarmente elevato per gli istotipi endometriode (SIR = 1,64; IC95% 1,09-2,37) e a cellule chiare (SIR = 3,64; IC95% 2,36-5,38).

Studi recenti di popolazione hanno evidenziato che le pazienti affette da carcinoma ovarico presentano una prevalenza di varianti patogenetiche costituzionali di BRCA in più del 15% dei casi, indipendentemente dall'età alla diagnosi e dalla presenza di storia familiare per tumore della mammella/ovaio (10). La prevalenza di tali varianti patogenetiche aumenta nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (17-20%).

Le pazienti BRCA mutate con carcinoma ovarico hanno una prognosi migliore (11-12):

- Tutte le pazienti con carcinoma ovarico, non mucinoso e non borderline, devono essere testate per la ricerca della mutazione BRCA alla diagnosi di malattia (10).
- Il test BRCA può essere eseguito sia sul sangue periferico sia sul tessuto tumorale, evidenziando in questo caso sia le varianti ereditarie sia le varianti acquisite per mutazione somatica. In presenza di un test positivo sul tumore va sempre eseguito il test genetico su un campione di sangue per distinguere le mutazioni germline, che rendono necessario il counselling e il test genetico nei familiari, da quelle somatiche (13).
- Il deficit di ricombinazione omologa HR (HRD) è stato osservato non soltanto nelle pazienti con carcinoma ovarico con mutazioni germline o somatica di BRCA1 o BRCA2, ma anche in quelle con silenziamento epigenetico di BRCA1, o perdita di funzione di altri geni, quali *RAD51*, ataxia telangiectasia mutated protein (*ATM*), RAD3 related-protein (*ATR*), PALB2, geni del Fanconi Anemia Complementation Group [FANC], EMSY, BARD, BRIP, ecc.) (11-13). Queste pazienti hanno un fenotipo "BRCAness" che è simile a quello delle pazienti con mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2, e comprende istologia sierosa, elevate percentuali di risposta alla prima e alle successive linee di terapia a base di platino, lunghi intervalli di tempo tra le recidive e migliore OS. La presenza di un tale profilo BRCAness identifica un sottogruppo di pazienti con carcinoma ovarico a prognosi migliore e con un'ottima responsività al platino e ai PARP inibitori (PARPi). L'effettuazione di questo test è obbligatoria nelle pazienti con tumori ovarici di alto grado in stadio FIGO III-IV perché prognostico o predittivo della risposta ai PARP inibitori ± antiangiogenetici.

## Bibliografia

1. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* 2018; 80:11-27

2. Grzelak MM, Chmura Ł, Wróbel PM, et al. Investigation of the role and chemical form of iron in the ovarian carcinogenesis process. *J Trace Elem Med Biol* 2020; 60:1-7.
3. Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, et al. Association between breastfeeding and ovarian cancer risk. *JAMA Oncol* 2020; 6:e200421.
4. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. *Cancer Res.* 2021; 81:1153-62.
5. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 225(1):51.e1-51.e17.
6. Lee AW, Wu AH, Wiensch A, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Estrogen plus progestin hormone therapy and ovarian cancer: A complicated relationship explored. *Epidemiology* 2020; 31:402-8.
7. Lee AW, Ness RB, Roman LD, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between menopausal estrogen-only therapy and ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2016; 127:828-36.
8. Menon U, Gentry-Maharaj A, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397:2182-93.
9. Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, et al. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 21:243.
10. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2654-63.
11. Gadducci A, Guerrieri ME. PARP inhibitors alone and in combination with other biological agents in homologous recombination deficient epithelial ovarian cancer: From the basic research to the clinic. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 114:153-65.
12. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017; 355:1152-11.
13. Li H, Liu ZY, Wu N, et al. PARP inhibitor resistance: the underlying mechanisms and clinical implications. *Mol Cancer* 2020; 19:107.

## 4. Fattori prognostici

Lo stadio di malattia alla diagnosi è il fattore prognostico principale nel tumore ovarico.

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 46% (<https://www.ocrahope.org>).

	Sopravvivenza a 5 anni
Stadio I	85-90%
Stadio II	57-70%
Stadio III	39-59%
Stadio IV	17%

### 4.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia

I fattori di riconosciuta importanza sono:

- Grado di differenziazione.
- Sottostadio.
- Età della paziente.
- Tipo istologico.

Sulla base di questi dati è possibile identificare tre classi di pazienti a diverso rischio di recidiva per gli stadi iniziali del tumore epiteliale ovarico:

#### **PAZIENTI A BASSO RISCHIO (o a buona prognosi)**

Stadio IA- IB grado 1

(Sopravvivenza a 5 anni >90%)

#### **PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO (a prognosi intermedia)**

IA-IB grado 2

IC G1

(Sopravvivenza a 5 anni 70-80%)

**PAZIENTI AD ALTO RISCHIO (o a cattiva prognosi)**

IA o IB grado 3

IC grado 2-3

Tutti gli stadi II

L'istologia a cellule chiare o indifferenziata

(Sopravvivenza a 5 anni circa 45%)

È fondamentale un'appropriata stadiazione chirurgica per una diagnosi corretta, una terapia ottimale e una definizione prognostica adeguata.

**4.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia**

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- L'istotipo mucinoso o a cellule chiare o il sieroso di basso grado (minore chemiosensibilità).
- Residuo di malattia dopo chirurgia primaria.
- Stato dei geni BRCA e stato di HRD.

## 5. Screening

Uno dei motivi della bassa sopravvivenza a lungo termine del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia. Ancor oggi, infatti, non disponiamo di procedure diagnostiche con adeguata sensibilità e specificità tali da permettere una diagnosi in stadio precoce.

Un trial multicentrico statunitense ha reclutato 78.216 donne di età compresa tra 55 e 74 anni, che sono state randomizzate a screening annuale con dosaggio del CA 125 per 6 anni ed ecografia transvaginale per 4 anni o nessuno screening (1). Nessuna differenza è stata evidenziata tra i due gruppi in termini di OS.

Uno studio multicentrico inglese che ha arruolato 202.638 donne tra 50 e 74 anni ha evidenziato che uno screening multimodale annuale con ecografia transvaginale e dosaggio del CA 125, pur riducendo l'incidenza di neoplasia diagnosticata in stadio III-IV, non riduceva la mortalità da carcinoma ovarico (2).

### Bibliografia

1. Lavie O, Chetrit A, Novikov I, et al. Fifteen-year survival of invasive epithelial ovarian cancer in women with BRCA1/2 mutations - the National Israeli Study of Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2019; 153:320-5.
2. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305:2295-303.

## 6. Stadiazione

Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie) (1).

La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi sia alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione e accuratezza l'estensione anatomica della malattia.

### Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico

#### I Tumore limitato alle ovaie o alle tube

**IA** Tumore limitato a un ovaio (capsula intatta) o alla superficie di una tuba; assenza di tumore sulla superficie dell'ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nel liquido ascitico o nel lavaggio peritoneale

**IB** Tumore limitato a entrambe le ovaie (capsula intatta) o tube; assenza di tumore sulla superficie dell'ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nel liquido ascitico o nel lavaggio peritoneale

**IC** Tumore limitato a una o entrambe le ovaie o tube, con una delle seguenti caratteristiche:

**IC1** Spilling intraoperatorio

**IC2** Capsula rotta prima dell'intervento chirurgico o tumore presente sulla superficie dell'ovaio o della tuba

**IC3** Cellule maligne nel liquido ascitico o nel lavaggio peritoneale

#### II Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o tube con estensione pelvica o tumore peritoneale primario

**IIA** Estensione e/o impianti nell'utero e/o nelle tube e/o nelle ovaie

**IIB** Estensione ad altri tessuti pelvici intraperitoneali

**III** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o tube o tumore peritoneale primario, con diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo al di fuori della pelvi e/o metastasi ai linfonodi retroperitoneali

**IIIA1** Solo linfonodi retroperitoneali positivi (con documentazione citologica o istologica)

**IIIA1 (i)** Metastasi con diametro maggiore fino a 10 mm

**IIIA1 (ii)** Metastasi con diametro maggiore superiore a 10 mm

**IIIA2** Interessamento peritoneale extra-pelvico microscopico con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

**IIIB** Metastasi peritoneali extra-pelviche macroscopiche fino a 2 cm di diametro massimo con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

**IIIC** Metastasi peritoneali extra-pelviche macroscopiche di diametro massimo superiore a 2 cm con o senza linfonodi retroperitoneali positivi

**IV** Metastasi a distanza escluse le metastasi peritoneali

**IVA** Versamento pleurico con citologia positiva

**IVB** Metastasi parenchimali e/o metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale)

## **Bibliografia**

1. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015; 26:87-9.

## 7. Terapia chirurgica

### 7.1 Citoriduzione chirurgica primaria

L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale in caso di neoplasia ovarica sospetta sia ai fini diagnostici, permettendo l'accertamento istopatologico della natura della massa, sia ai fini terapeutici, consentendo la sua rimozione e l'accurata valutazione dell'estensione anatomica della malattia.

La chirurgia del carcinoma ovarico è essenzialmente una chirurgia laparotomica; la tecnica laparoscopica può trovare una sua applicazione, in mani esperte e in centri selezionati, nella ristadiatione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico, in assenza di franca compromissione peritoneale, e nella valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutarne la citoriducibilità.

In caso di diagnosi di neoplasia ovarica maligna una stadiazione chirurgica intensiva deve essere effettuata. Nel caso di riscontro occasionale di neoplasia ovarica dopo interventi incompleti, deve essere presa in considerazione una ristadiatione chirurgica che definisca esattamente lo stadio e la prognosi della paziente e che rimuova eventuali residui di malattia, specie quando da questa derivano indicazioni per la successiva strategia di cura. La procedura di "second look" nelle pazienti che hanno subito un intervento (anche) non radicale, al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia, non deve essere presa in considerazione.

### 7.2 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico I-II stadio

L'obiettivo della chirurgia negli stadi iniziali è quello di ottenere l'asportazione della malattia pelvica e di valutare eventuali localizzazioni occulte nell'alto addome e nel retroperitoneo (stadiazione).

La laparotomia mediana è prassi comune per la gestione chirurgica del carcinoma ovarico allo stadio iniziale. Gli apparenti stadi iniziali possono essere operati per via laparoscopica solo se l'esperienza del ginecologo oncologo consenta l'effettuazione di un'adeguata stadiazione chirurgica. La rottura di un tumore integro al momento della resezione o dell'estrazione dall'addome con conseguente disseminazione di cellule tumorali deve essere evitata.

Secondo quanto previsto dal FIGO Cancer Committee, le procedure di stadiazione devono comprendere:

- Isterectomia totale e annessiectomia bilaterale.

- Omentectomia infracolica (in assenza di localizzazione evidente).
- In assenza di noduli peritoneali macroscopicamente visibili, biopsie multiple a livello delle superfici peritoneali più probabili sedi d'impianto di neoplasia per caratteristiche di circolazione del fluido peritoneale (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma destro, radice del mesentere).
- È raccomandata l'esecuzione della linfadenectomia pelvica (bilaterale) e paraortica fino al livello della vena renale sinistra (ad eccezione degli adenocarcinomi mucinosi di tipo espansivo).
- Appendicectomia, soprattutto se l'istotipo della lesione è mucinoso. La ripetizione dell'intervento chirurgico con il solo scopo di eseguire un'appendicectomia anche in caso di istologia mucinosa non è raccomandata, specie se l'appendice è stata precedentemente visualizzata e classificata come normale.
- È raccomandato il campionamento del fluido peritoneale o del lavaggio peritoneale per la citologia prima della manipolazione del tumore.

La disponibilità dell'esame istologico estemporaneo al congelatore può consentire di completare la valutazione e la stadiazione chirurgica al momento della prima chirurgia. In mancanza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore o in caso di diagnosi non conclusiva è da preferire l'intervento chirurgico in due tempi.

La chirurgia per la preservazione della fertilità (annessiectomia unilaterale) dovrebbe essere offerta a selezionate pazienti che manifestino il forte desiderio di conservare la fertilità. Essa è accettata in caso di carcinoma sieroso di alto grado stadio 1A o 1C1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA e IC, carcinoma endometrioide IA e IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA e IC, cellule chiare IA; gli altri sottostadi dello stadio FIGO I oppure differenti istotipi sono soggetti a decisioni individualizzate. L'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero può essere considerata in pazienti giovani e selezionate, con carcinomi a basso rischio, ad apparente stadio IB e con biopsia endometriale negativa, anche se non è da considerare un trattamento standard per le poche evidenze a supporto.

È sconsigliata la biopsia a cuneo dell'ovaio controlaterale macroscopicamente sano, per il rischio di indurre una sterilità su base meccanica.

La ristadiatione laparoscopica è una tecnica accettabile se eseguita da un ginecologo oncologo esperto. Qualora il carcinoma sia una diagnosi incidentale alla chirurgia per una sospetta condizione benigna, la ristadiatione è necessaria, specie quando da questa possono derivare informazioni che impattano sulla successiva terapia (1).

L'incidenza media di metastasi linfonodali nel carcinoma ovarico in stadio iniziale riportata in letteratura è del 14,2% (range 6,1-29,6%) e varia a seconda degli istotipi: circa il 19% per i carcinomi sierosi di alto grado, 2,7% per i sierosi di basso grado, 13% per gli endometrioidi, 20,8% per quelli a cellule chiare, 1,7% nei mucinosi. In tale contesto le raccomandazioni internazionali sconsigliano di eseguire la linfadenectomia nelle pazienti con carcinoma ovarico di tipo mucinoso a crescita espansiva.

La linfadenectomia 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 (2-3).

### **7.3 Trattamento chirurgico del carcinoma ovarico in stadio avanzato**

La chirurgia citoriduttiva di prima istanza è il momento più importante del trattamento delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato.

Le procedure da eseguire comprendono sempre:

- L'isterectomia totale extrafasciale con annessiectomia bilaterale.
- Omentectomia totale.
- Appendicectomia (solo nei casi mucinosi).
- Asportazione di linfonodi bulky pelvici e aortici.
- Asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile.
- Il lavaggio peritoneale o l'analisi dell'ascite per la presenza di cellule tumorali.
- Eventuale asportazione di parti dell'apparato gastrointestinale, della milza e del diaframma.

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno definitivamente confermato che il residuo tumore post-chirurgico è un fattore prognostico indipendente. La sopravvivenza globale e libera da malattia si correla al residuo tumore post-chirurgia primaria. La definizione di citoriduzione ottimale è stata cambiata diverse volte nel corso degli

anni; oggi la maggior parte degli autori considera come ottimale una citoriduzione con residuo tumore macroscopicamente assente (4).

La resezione completa primaria di tutta la malattia visibile è l'obiettivo del trattamento chirurgico ed è raccomandata in pazienti accuratamente selezionate suscettibili di resezione chirurgica completa (con residuo di malattia macroscopicamente assente) e con un accettabile tasso di complicanze.

I criteri a sfavore della citoriduzione addominale sono:

1. Infiltrazione diffusa e profonda della radice del mesentere.
2. Carcinomatosi diffusa del piccolo intestino.
3. Infiltrazione dell'ilo epatico.
4. Multiple localizzazioni intraparenchimali epatiche di malattia.

La valutazione di inoperabilità e la gestione della chirurgia devono essere fatte in centri esperti di Ginecologia Oncologica e da operatori con adeguata esperienza: alcuni studi hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza e del tasso di citoriduzione primaria nelle pazienti con carcinoma ovarico operate in centri di riferimento (5).

La malattia metastatica extra-addominale solitamente costituisce una controindicazione alla citoriduzione eccetto alcuni casi in cui può essere resecata come linfonodi inguinali o ascellari, linfonodi retrocrurali o pericardici, coinvolgimento focale della pleura parietale, metastasi isolate parenchimali polmonari. Esempi di metastasi intraddominali parenchimali resecabili: metastasi spleniche, metastasi epatiche della glissoniana, metastasi segmentali singole epatiche parenchimali in base alla localizzazione. Al contrario, metastasi epatiche centrali o multisegmentali, multiple metastasi polmonari (preferibilmente con diagnosi istologica), metastasi linfonodali non resecabili e multiple metastasi cerebrali sono considerate non resecabili.

**Quesito 1.** Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria (P), la linfadenectomia sistematica (I) è raccomandabile rispetto alla non linfadenectomia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?

Le evidenze di riferimento per il presente quesito sono rappresentate da uno studio prospettico randomizzato pubblicato da Harter et al. (6) (vedi Appendice 1).

L'obiettivo di tale studio era la valutazione dell'impatto della linfadenectomia sistematica nelle pazienti in stadio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa rispetto all'asportazione dei soli linfonodi aumentati di volume (*bulky*): gli endpoint di interesse erano OS, PFS, qualità di vita e complicanze.

Da questa analisi emerge come non vi sia alcuna apprezzabile differenza tra i due gruppi di pazienti in termini di OS (65,5 mesi vs 69,2 mesi) e PFS (25,5 mesi in entrambi i gruppi).

Nel singolo studio randomizzato emerge inoltre un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (FACT-O TOI).

Le pazienti sottoposte a linfadenectomia sono state soggette più frequentemente a complicanze postoperatorie gravi (re-intervento 12,4% vs 6,5%;  $p=0,01$ ) e linfocisti sintomatiche (3,1% vs 0%), ma in generale la procedura ha determinato solamente un significativo aumento della durata mediana dell'intervento, della perdita di sangue e conseguentemente di pazienti sottoposte a trasfusioni.

**Limiti:** È stato applicato un *downgrade* di 1 livello per *imprecisione* (limiti di confidenza compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto) nelle valutazioni di OS e PFS.

Un ulteriore *downgrade* di 1 livello è stato applicato per elevato rischio di *detection e performance bias* nelle valutazioni di PFS, qualità di vita e tollerabilità, legato al disegno in aperto dello studio.

La qualità globale delle prove è quindi da considerare come BASSA.

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione di quanto descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a citoreduzione primaria completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria, i danni provocati dalla linfadenectomia sistematica possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui benefici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La linfadenectomia sistematica non deve essere presa in considerazione nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e senza evidenza di malattia linfonodale alla valutazione pre e intraoperatoria	Forte a sfavore
<b>COI:</b> nessun conflitto dichiarato		

#### 7.4 Chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia di intervallo

Nei casi nei quali non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento, la terapia chirurgica può essere utilizzata successivamente all'inizio del trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica è definita "chemioterapia neoadiuvante (NACT) seguita da chirurgia di intervallo". Questa ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per facilitarne l'asportazione e diminuire il rischio di complicanze perioperatorie.

**Quesito 2. Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato, stadio IIIC-IV (P), la chirurgia primaria (I) è raccomandabile rispetto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?**

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dalla metanalisi condotta sulle casistiche degli studi EORTC 55971, CHORUS, JCOG0602, SCORPION (7-11), più un'ulteriore è stata pubblicata nel 2021 dalla Cochrane Collaboration (12).

La metanalisi ha valutato un totale di 1713 donne con carcinoma ovarico in stadio III/IV randomizzate a NACT seguita da interval debulking surgery (IDS) o chirurgia primaria di debulking (PDS) seguita da chemioterapia. A una pooled analysis al momento della pubblicazione, non è stata rilevata una differenza significativa in termini di sopravvivenza globale (OS) (1521 donne; Hazard Ratio (HR) 0,95; IC95% 0,84-1,07) o di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (1631 donne; HR 0,97; IC95% 0,87-1,07).

Gli eventi avversi, la morbidità chirurgica e gli esiti della qualità della vita (QoL) sono stati riportati in modo incompleto e variabile nei diversi studi. Sembrano comunque esserci differenze clinicamente significative a favore della NACT rispetto alla PDS per quanto riguarda gli effetti avversi gravi (di grado  $\geq 3$ ). Questi dati suggeriscono che la NACT possa ridurre la necessità di trasfusione di sangue (RR di emorragia: 0,50), tromboembolia venosa (RR: 0,06) e infezione post-operatoria (RR: 0,19), rispetto alla PDS. La NACT sembra inoltre ridurre la necessità di stomie derivate e di resezione intestinale, oltre a ridurre la mortalità post-operatoria.

È da notare che il ruolo della chemioterapia neoadiuvante (NACT) rispetto alla chirurgia primaria di debulking rimane un'area di estrema controversia nella comunità oncologica ginecologica, nonostante quattro studi che dimostrano poca o nessuna differenza nella sopravvivenza. Ciò è generalmente dovuto al basso tasso di

debulking completo macroscopico riportato nei trial. Lo studio SCORPION pubblicato da Fagotti et al. nel 2020 (11) raggiunge eccellenti tassi di debulking completo, ma le pazienti in questo studio erano preselezionate in base a uno score laparoscopico, e quindi i risultati ottenuti possono non essere applicabili alla più ampia popolazione di donne con cancro ovarico avanzato. Lo studio TRUST recentemente presentato (Mahner et al., ASCO 2025) e non ancora pubblicato in extenso riporta che la chirurgia primaria non aumenta la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato considerate operabili nei centri di riferimento; tuttavia la chirurgia primaria si associa a un aumento della sopravvivenza libera da progressione (endpoint secondario) e della sopravvivenza globale nelle pazienti in cui è possibile ottenere un residuo tumore assente (analisi esplorativa), a fronte di un tasso più alto di complicanze e derivazioni intestinali. Lo studio sottolinea ancora una volta l'importanza dell'accurata selezione delle pazienti da candidare a chirurgia primaria e la necessità che queste vengano gestite in centri di riferimento dove l'esperienza dei clinici possa identificare il miglior percorso per la paziente. A ulteriore conferma, in tutti gli studi clinici riportati nella metanalisi, le pazienti arruolate nel braccio di chirurgia primaria che avevano un'assenza di tumore residuo macroscopico al termine della chirurgia erano quelle a prognosi migliore. Da qui la necessità della comunità oncologica ginecologica di definire criteri di selezione delle pazienti con cancro ovarico avanzato da sottoporre a chirurgia primaria seguita da chemioterapia versus NACT seguita da chirurgia di intervallo.

**Limiti:** L'evidenza considerata è viziata da un importante difetto di trasferibilità dei dati a tutta la popolazione di pazienti con tumore ovarico in stadio avanzato (le pazienti con più alto carico di malattia venivano arruolate negli studi, mentre quelle a più basso carico venivano inviate a chirurgia primaria); di conseguenza, gli outcome chirurgici e oncologici sono notevolmente inferiori ai dati epidemiologici e agli esiti riportati in letteratura. Vi è inoltre una incertezza di base relativa agli outcome di danno e agli indicatori di qualità di vita, data l'assenza di mascheramento e l'incompletezza dei dati.

La qualità globale delle prove è quindi da considerare come BASSA.

**Bilancio beneficio/danno:** Nelle pazienti con un buon performance status, senza comorbidità significative che possano influire sulla chirurgia e sul decorso in termini di morbidità e mortalità, e che presentano alla diagnosi un carico tumorale tale che una chirurgia completa a residuo macroscopico assente sia ragionevolmente attesa,

i benefici in termini di sopravvivenza riportati in tutti gli studi nel sottogruppo di pazienti sottoposte a chirurgia primaria con residuo tumorale assente superano i danni. Nelle pazienti con un carico tumorale estremamente importante, in cui una chirurgia completa non è ragionevolmente attesa, o che presentano un performance status non ottimale, la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo rimane la scelta primaria.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Quando la chirurgia completa senza malattia macroscopica visibile appare fattibile (sia per la diffusione e il carico della malattia sia per la condizione generale della paziente), la chirurgia citoreduttiva primaria dovrebbe essere presa in considerazione come scelta primaria nelle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato (stadio III-IV) rispetto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da “interval debulking surgery” e dovrebbe essere effettuata in centri di riferimento per il trattamento del carcinoma ovarico	<b>Moderata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

I dati al momento disponibili supportano quindi il ruolo della PDS come trattamento standard per il cancro ovarico avanzato (stadio III/IV) nelle pazienti in cui una citoreduzione completa con residuo macroscopico assente sia attesa a fronte di un accettabile grado di complicanze. La NACT è la scelta primaria per le donne con malattia in stadio III/IV con alto carico di tumore alla diagnosi in cui lo sforzo chirurgico massimale potrebbe essere gravato da eccessive complicanze, con scarso performance status o comorbidità severe, che rendono una chirurgia primaria completa altamente improbabile o insicura in termini di morbidità e mortalità peri-operatoria (13).

### 7.5 Citoriduzione secondaria della malattia recidiva

La maggior parte delle pazienti affette da carcinoma ovarico presenterà una recidiva di malattia nell'arco della propria vita. I tassi di ricorrenza sono del 75-80% nonostante i miglioramenti conseguiti nel trattamento primario della neoplasia e avvengono entro i primi 3 anni dal termine dello stesso. In generale, la maggioranza delle pazienti con recidiva di carcinoma ovarico è trattata mediante chemioterapia, mentre il ruolo della chirurgia è riservato a popolazioni selezionate di pazienti (14-16).

L'obiettivo principale della chirurgia secondaria rimane, esattamente come per la chirurgia primaria, la citoriduzione con residuo tumorale assente.

**Quesito 3. Nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio (P) la chirurgia citoriduttiva seguita da chemioterapia (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS e complicanze (O)?**

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dalla metanalisi pubblicata da Marchetti et al. sugli *Annals of Surgical Oncology* nel 2021 (17), che ha considerato 1250 pazienti con recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio incluse in tre importanti studi randomizzati: AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 (18), lo studio SOC1 (19) e lo studio GOG-0213 (20), con l'obiettivo di confrontare gli esiti di sopravvivenza tra le pazienti trattate con chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da terapia sistemica e le pazienti sottoposte a sola terapia sistemica.

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato che:

- la chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della PFS rispetto alla sola terapia sistemica (HR 0,69; IC95% 0,61-0,78);
- il beneficio in termini di PFS sembra essere stato maggiore per la sottopopolazione con resezione completa di malattia (HR 0,56; IC95% 0,48-0,66);
- la sopravvivenza globale (OS) è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (HR 0,93; IC95% 0,78-1,10), con possibile evidenza di un maggiore beneficio per la sottopopolazione con resezione completa di malattia (HR 0,73; IC95% 0,59-0,91).

Nella metanalisi in esame non sono stati analizzati gli outcome di danno. Risulta quindi necessario prendere in considerazione le informazioni disponibili per i singoli studi: AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20 (18) e SOC1 (19).

Studio AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20:

- lo studio ha riportato il 33,2% di resezioni intestinali, il 20,3% di trasfusioni di sangue e il 19% di terapie antibiotiche nelle pazienti sottoposte a chirurgia;
- evidenze sovrapponibili in termini di mortalità correlabile a reazioni avverse;

- con l'eccezione della mielosoppressione, che si è verificata più frequentemente nel braccio senza chirurgia, non sono state osservate ulteriori differenze significative rispetto agli eventi avversi acuti di grado 3-4.

Studio SOC1:

- evidenze sovrapponibili in termini di mortalità correlabile a reazioni avverse.

**Limiti:** A carico degli studi considerati nella metanalisi è da segnalare l'assenza di mascheramento, con relativo alto rischio di *detection e performance bias*; vi è inoltre una seria eterogeneità tra gli studi relativa agli indicatori comparativi di PFS e OS.

La qualità globale delle prove è quindi da considerare come BASSA.

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con recidiva di carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a chirurgia citoriduttiva completa i danni provocati possano essere giudicati accettabili rispetto ai benefici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La chirurgia citoriduttiva secondaria dovrebbe essere presa in considerazione, in aggiunta alla chemioterapia, nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio quando l'assenza di tumore residuo è ragionevolmente attesa	Forte a favore
COI: Giovanni Scambia si è astenuto dalla votazione, in quanto co-autore della metanalisi considerata		

La chemio-ipertemia intraperitoneale (HIPEC) è un approccio che a oggi va considerato solo all'interno di protocolli sperimentali (21-22).

## Bibliografia

1. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2012; 119(Suppl 2):S118-29.
2. 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; 26:1407-14.
3. Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, et al. 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; 147:61-5.

4. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1995; 16:349-56.
5. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, et al. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016; 142:211-6.
6. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med.* 2019; 380:822-32.
7. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:943-53.
8. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386:249-57.
9. Onda T, Satoh T, Saito T, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer.* 2016; 64:22-31.
10. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016; 59:22-33.
11. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(11):1657-64.
12. Coleridge SL, Bryant A, Lyons TJ, et al. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(10):CD005343.
13. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):672-705.
14. Janco JM, Kumar A, Weaver AL, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016; 141:140-7.
15. da Costa AA, Valadares CV, Mantoan H, et al. The value of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer and application of a prognostic score. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26:449-55.
16. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13:1702-10.
17. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, et al. The role of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(6):3258-63.
18. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. DESKTOP III Investigators. *N Engl J Med.* 2021; 385(23):2123-31.
19. Zang R, Zhu J, Shi T, et al. A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. *J Clin Oncol.* 2020; 38:6001.
20. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381:1929-39.
21. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2009; 113:335-40.
22. Petrillo M, De Iaco P, Cianci S, et al. Long-term survival for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:1660.

## 8. Terapia medica di prima linea

### 8.1 Terapia medica del carcinoma ovarico stadio I e IIA

Le pazienti con carcinoma ovarico iniziale, se ottimamente stadiate, sono suddivise in tre categorie di rischio in base a fattori prognostici definiti. Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO IA-B G1) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. Le pazienti con malattia ad alto rischio (stadio IA-IB G3, IC G2/G3 e II) sono candidate a un trattamento chemioterapico adiuvante, mentre la terapia adiuvante è da considerarsi opzionale e oggetto di counseling per la paziente nel rischio intermedio (stadio FIGO IA-IB G2 e IC G1).

Una metanalisi della Cochrane ha valutato 4 studi randomizzati prospettici dimostrando un vantaggio in termini di OS (HR 0,71) e PFS (HR 0,67) per la chemioterapia adiuvante a base di platino vs la sola osservazione negli stadi iniziali di neoplasia ovarica (1).

Una letteratura più recente basata prevalentemente su evidenze retrospettive, che tiene conto delle differenze biologiche delle diverse istologie di tumore ovarico, tende a considerare la chemioterapia adiuvante di scarso beneficio nei tumori non sierosi (mucinoso, endometriode e a cellule chiare) confinati all'ovaio (2-3).

Alla luce di queste considerazioni oggi si propone un trattamento adiuvante personalizzato come da tabella seguente:

	IA	IB/IC1	IC2-3	IIA/IIB
Seroso alto grado (G2-G3)	CHT	CHT	CHT	CHT
Seroso basso grado (G1)	No CHT	CHT opzionale	CHT opzionale	CHT
Endometriode alto grado (G3)	CHT	CHT	CHT	CHT
Endometriode basso grado (G1-G2)	No CHT	CHT opzionale	CHT opzionale	CHT
Cellule chiare	CHT Opzionale	CHT opzionale	CHT	CHT
Mucinoso	G1-G2 crescita espansiva: no CHT Infiltrativa: CHT opzionale	G1-G2 crescita espansiva: no CHT \ Infiltrativa: CHT	G1-G2 crescita espansiva: CHT opzionale Infiltrativa: CHT	CHT

CHT = chemioterapia.

Le pazienti non ottimamente stadiate sono da considerarsi tutte ad alto rischio e vanno trattate con chemioterapia adiuvante. Lo standard di trattamento prevede, a oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 5-6 per 6 cicli o della combinazione carboplatino AUC 5/paclitaxel 175 mg/mq per 3-6 cicli, con 6 cicli proposti prevalentemente nei tumori di alto grado o con capsula rotta (4).

## 8.2 Terapia medica del carcinoma ovarico stadi avanzati (stadi IIB-IV)

Lo standard terapeutico nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico avanzato è costituito dalla combinazione di carboplatino (AUC5) e paclitaxel (175 mg/mq) per 6 cicli ogni 21 giorni (6). La combinazione carboplatino-PLD (5) può essere considerata una valida alternativa al carboplatino-paclitaxel nelle pazienti che presentino una controindicazione alla terapia con paclitaxel, e la schedula settimanale (6) è considerata un'alternativa allo standard tri-settimanale nelle pazienti più fragili e anziane.

Una recente metanalisi di 9 studi randomizzati su 2119 pazienti con carcinoma ovarico avanzato sottoposte a citoriduzione ottimale evidenzia un significativo vantaggio di PFS (HR 0,78) e OS (HR 0,81) per la chemioterapia intraperitoneale rispetto a quella endovenosa (7). Tuttavia, la tossicità del trattamento intraperitoneale che ne condiziona la scarsa compliance e la non evidenza di efficacia quando la terapia intraperitoneale viene combinata all'antiangiogenetico bevacizumab (8) hanno impedito che questa strategia si trasformasse in uno standard di trattamento. La terapia intraperitoneale può essere presa in considerazione in istituzioni esperte nell'effettuare il trattamento, in pazienti molto ben selezionate sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale con le quali va discusso il potenziale danno derivante dalle complicanze del catetere e la tossicità del trattamento.

## 8.3 Terapia di mantenimento

Al fine di prolungare la remissione di malattia la ricerca clinica degli ultimi 10 anni si è focalizzata sulla ricerca delle terapie di mantenimento da somministrare al termine della chemioterapia di prima linea.

**Quesito 4.** Nelle pazienti con tumore ovarico stadio FIGO IIIB-IV (P) la somministrazione di bevacizumab in combinazione e mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?

Nella metanalisi di Wu et al. (9) condotta sull'intera serie di pazienti arruolate negli studi GOG 218 (10) e ICON7 (11-14), l'aggiunta del bevacizumab concomitante e sequenziale alla chemioterapia con carboplatino e taxolo dimostrava un trend favorevole in PFS (HR 0,85; IC95% 0,70-1,02) e un miglioramento significativo della PFS in quelle ad alto rischio secondo i criteri dello studio ICON7 (HR 0,76; IC95% 0,68-0,84). Il bevacizumab *throughout* non modificava la OS nell'intera popolazione (HR 0,94; IC95% 0,84-1,05), mentre la migliorava significativamente nelle pazienti ad alto rischio (HR 0,85; IC95% 0,74-0,96).

Il trattamento con bevacizumab aumentava l'incidenza di ipertensione (RR 21,27; IC95% 9,42-48,02), proteinuria (RR 4,77; IC95% 2,15-10,61), sanguinamento (RR 3,16; IC95% 1,59-6,30), perforazioni gastrointestinali (RR 2,76; IC95% 1,51-5,03), eventi trombotici arteriosi (RR 2,39; IC95% 1,39-4,10) ed eventi trombotici venosi (RR 1,43; IC95% 1,04-1,96). Una recente revisione della letteratura sulle tossicità gravi dovute all'uso del bevacizumab nel carcinoma ovarico primario o recidivante (comprendente tra gli altri 8 studi clinici randomizzati, 5 studi prospettici osservazionali e 20 studi retrospettivi) ha riportato complicanze severe soltanto nell'8,3% di 7096 pazienti analizzate (15). Complicanze severe a carico del sistema nervoso centrale, dell'apparato cardiovascolare, dell'apparato gastroenterico e della ferita sono state osservate nello 0,3%, nel 3,7%, nel 2,2% e nell'1,6% delle pazienti rispettivamente, e complicanze infettive ed emorragiche sono state riportate nello 0,13% e nello 0,25% dei casi.

Le pazienti dello studio GOG 218 trattate con bevacizumab riportavano un maggior *discomfort* addominale durante la chemioterapia, che tuttavia non perdurava nella fase di mantenimento (16).

**Limiti:** Le differenze nelle dosi e nella durata di somministrazione del bevacizumab, l'eterogeneità delle pazienti arruolate negli studi e le valutazioni di efficacia per subset da analisi non pre-pianificate fanno giudicare come BASSA la qualità dell'evidenza.

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce di questi dati esistono sufficienti evidenze per concludere che l'aggiunta concomitante e sequenziale del bevacizumab alla chemioterapia di prima linea con carboplatino e taxolo nel

carcinoma ovarico avanzato dia un beneficio in termini di PFS che può essere considerato vantaggioso rispetto alla maggiore tossicità, soprattutto nelle pazienti a più alto rischio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	La terapia con BEV in combinazione con CBDCA/PTX per 6 cicli e successivo mantenimento con solo BEV può essere presa in considerazione nelle donne affette da EOC sottoposte a citoriduzione chirurgica ottimale	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI:</b> Giovanni Scambia si è astenuto dalla votazione, in quanto co-autore della voce bibliografica 15		

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	La terapia con BEV in combinazione con CBDCA/PTX per 6 cicli e successivo mantenimento con solo BEV dovrebbe essere presa in considerazione nelle donne affette da EOC sottoposte a citoriduzione chirurgica NON ottimale	<b>Forte a favore</b>
<b>COI:</b> Giovanni Scambia si è astenuto dalla votazione, in quanto co-autore della voce bibliografica 15		

Il bevacizumab può essere combinato alla chemioterapia neoadiuvante sulla base di dati di letteratura che ne indicano la fattibilità e la sicurezza per la paziente, senza tuttavia avere dimostrato un beneficio in termini di PFS, OS e incremento della percentuale di pazienti con citoriduzione ottimale al momento della chirurgia di intervallo (16).

La costante della velocità di eliminazione K (KELIM) del CA 125 sierico durante i primi 100 giorni di chemioterapia, che è assimilabile alla clearance di questo marcatore, riflette la chemiosensibilità intrinseca del carcinoma ovarico (17-19). Questo parametro cinetico può essere facilmente calcolato con un minimo di tre valori di CA 125 misurati entro i primi 100 giorni dall' inizio della chemioterapia, utilizzando un algoritmo (o calcolatore) disponibile online sia per le pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva primaria seguita da chemioterapia (<https://www.biomarker-kinetics.org/CA-125>) sia per quelle trattate con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo (<https://www.biomarker-kinetics.org/CA-125-neo>). In particolare il KELIM sembra essere utile per identificare le pazienti che potrebbero trarre il maggiore vantaggio dall'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia (20-21) ma non è stato mai validato per i PARP inibitori.

**Quesito 5.** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV (P) è raccomandabile la somministrazione di un'ormonoterapia di mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) rispetto al non mantenimento (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito è rappresentata da uno studio retrospettivo che ha analizzato il ruolo dell'ormonoterapia di mantenimento nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV sottoposte a intervento chirurgico e successiva chemioterapia a base di platino. Lo studio ha analizzato 203 pazienti di cui 133 sottoposte a regolare follow-up al termine del trattamento a base di platino e 70 a ormonoterapia di mantenimento (22).

Riguardo agli outcome di beneficio, lo studio ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di OS (mediana 102 vs 115 mesi su tutta la popolazione e 191 vs 106 mesi in quelle senza evidenza di malattia all'inizio della terapia di mantenimento per osservazione e ormonoterapia rispettivamente) e PFS (mediana 26,4 vs 64,9 mesi su tutta la popolazione e 30 vs 81 mesi in quelle senza evidenza di malattia all'inizio della terapia di mantenimento per osservazione vs ormonoterapia rispettivamente) nel gruppo sottoposto a mantenimento con ormonoterapia.

Riguardo agli outcome di danno, lo studio non descrive la tossicità dell'ormonoterapia e peraltro sono stati utilizzati diversi trattamenti, dal tamoxifene agli inibitori delle aromatasi agli analoghi del GnRH, ciascuno con un profilo di tossicità noto e generalmente a basso impatto.

Per quanto fino ad ora descritto si ritiene di poter concludere che, sebbene con un livello di evidenza limitato dalla natura retrospettiva del trial, dalla popolazione arruolata non omogenea, dal lungo periodo di arruolamento (1981-2013), dai diversi trattamenti ormonali utilizzati e dall'incompletezza dei dati, abbiamo una moderata evidenza che la terapia ormonale possa essere presa in considerazione come terapia di mantenimento nelle pazienti con tumori sierosi di basso grado.

A supporto di tale quesito un recente studio basato sul modello decisionale di Markov riporta i risultati di una valutazione economica che esamina il rapporto costo-efficacia, quello costo-utilità e il numero ipotetico di recidive prevenute con l'uso della terapia di mantenimento con letrozolo rispetto all'osservazione in donne con tumore ovarico di basso grado stadio FIGO III, dopo trattamento primario con chirurgia citoreduttiva e chemioterapia adiuvante (23). I costi medici diretti sono stati stimati utilizzando fonti di dati pubblici e

letteratura precedente e sono stati riportati in dollari canadesi (CAD). Il modello ha stimato il costo della vita, gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY), gli anni di vita (LY), la sopravvivenza globale mediana (OS) e il numero di recidive con ciascuna strategia. Il rapporto costo-efficacia è stato confrontato utilizzando un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER). Una strategia è stata considerata conveniente quando l'ICER era inferiore alla soglia di disponibilità a pagare (WTP) di 50.000 CAD per QALY.

Il mantenimento con letrozolo era la strategia preferita con un costo associato a vita di 69.985 CAD (52.620 USD) e un miglioramento osservato di 0,91 QALY e 1,55 LY. L'ICER per la terapia di mantenimento con letrozolo è stato di ulteriori 11.037 CAD (8298 USD) per QALY.

Riguardo agli outcome di beneficio, l'OS mediana era di 150 mesi con letrozolo di mantenimento e 126 mesi nella strategia di osservazione. La strategia di mantenimento con letrozolo ha determinato il 34% e il 17% in meno di prime recidive a 5 anni e 10 anni di follow-up, rispettivamente.

Riguardo agli outcome di danno, tra gli eventi avversi riportati sono da segnalare eventi tromboembolici (2%), ipercolesterolemia G1-2 nel 50,6% dei casi, artralgie nel 20%, fratture nell'8,6%.

Il limite dello studio è che i modelli decisionali vengono estratti principalmente dalla letteratura scientifica ed è fondamentale la presenza di risultati di buona qualità. Purtroppo, gli studi inerenti al quesito, come precedentemente menzionato, hanno natura retrospettiva.

Dal 2016 nelle linee guida NCCN la terapia ormonale (inibizione dell'aromatasi, tamoxifene o leuprolide acetato) è stata aggiunta come strategia di trattamento alternativa accettabile per le donne con tumori di basso grado stadi II-IV.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	L'ormonoterapia di mantenimento può essere presa in considerazione nelle donne affette da carcinoma ovarico sieroso di basso grado in stadio II-IV sec. FIGO sottoposte a chemioterapia di prima linea a base di platino, particolarmente nel caso di recettori ormonali positivi	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Implicazioni per le ricerche future:** Si rendono necessarie evidenze derivanti da studi prospettici (Letrozole with or without paclitaxel and carboplatin in treating patients with stage II-IV ovarian fallopian tube, or primary peritoneal cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04095364).

**Quesito 6. Nelle pazienti BRCA mutate con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) la terapia di mantenimento con olaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità (O)?**

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dallo studio SOLO1 pubblicato da Moore et al. (24), studio randomizzato in doppio cieco, condotto su 391 pazienti con carcinoma ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado con mutazione BRCA 1/2, stadio FIGO III-IV, in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel, avente come obiettivo la valutazione dell'impatto della terapia di mantenimento con olaparib per 2 anni rispetto al placebo al termine del trattamento chemioterapico di prima linea in termini di PFS e come endpoint di interesse PFS2, qualità di vita, tempo alla prima successiva chemioterapia (TFST) e alla seconda successiva chemioterapia (TSST), sopravvivenza globale e tollerabilità.

Riguardo agli outcome di beneficio si sono osservati:

- un'importante dilazione della progressione di malattia (PFS incrementata da 13 a 56 mesi nelle pazienti che ricevevano placebo e olaparib rispettivamente) e della necessità di trattamenti a seguire (TFST e TSST), rispetto al braccio di controllo;
- un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale (FACT-O TOI); tale outcome è particolarmente utile negli studi di terapia di mantenimento, dove risulta problematico modificare significativamente i parametri di qualità di vita di partenza, particolarmente buoni in questa fase della malattia/trattamento;
- un dato di sopravvivenza globale ancora immaturo, tuttavia la sostanziale proporzionalità dei rischi (curve in progressiva separazione, più o meno dilazionata) riscontrata per gli outcome intermedi (PFS, PFS2, TFST, TSST) è evidenza predisponente a un successivo riscontro di efficacia anche in termini di OS.

Riguardo agli outcome di danno:

- la maggioranza degli eventi avversi rilevati è stata di grado 1 e 2 sec. CTC-AE v.4.0;

- gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequentemente osservati nelle pazienti trattate con olaparib sono stati anemia (20 eventi in eccesso/100 pazienti) e neutropenia (4 eventi in eccesso/100 pazienti);
- gli eventi avversi ritenuti causa dell'interruzione della terapia in atto, soprattutto nausea e anemia, sono stati osservati in misura lievemente maggiore (9 eventi in eccesso/100 pazienti) nel braccio olaparib rispetto al braccio di controllo;
- gli eventi avversi sono stati gestiti abitualmente attraverso un'interruzione o una riduzione di dosaggio, piuttosto che tramite discontinuazione del trattamento.

**Limiti:** Il disegno randomizzato a doppio cieco, l'effettuazione di analisi di sensibilità per gli outcome critici di efficacia e la rigorosa conduzione dello studio SOLO-1 hanno consentito di minimizzare il *risk of bias*.

Nel giudizio di maturità delle evidenze di tipo tempo a evento, si è ritenuta adeguata un'osservazione di almeno il 50% degli eventi richiesti (*required information*) per il piano di analisi finale.

Si è occasionalmente proceduto a un *downgrade* per *imprecisione* di 1 livello in presenza di limiti di confidenza del 95% (relativamente agli effetti assoluti del trattamento) sufficientemente ampi da rendere possibili conclusioni cliniche di segno opposto.

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dalla terapia di mantenimento con olaparib possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La terapia di mantenimento con olaparib per due anni dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioidico di alto grado, stadio FIGO III-IV portatrici di mutazione BRCA, in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino	<b>Forte a favore</b>
<b>COI:</b> Giovanni Scambia si è astenuto dalla votazione, in quanto co-autore della voce bibliografica 24		

**Quesito 7.** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio la terapia di mantenimento con niraparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dallo studio PRIMA (25), trial randomizzato di fase III in doppio cieco, condotto su 733 pazienti con carcinoma ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado, con stadio FIGO III-IV ad alto rischio (stadi IIIC con residuo di malattia, stadi IV indipendentemente dal residuo, pazienti sottoposte a chemioterapia NACT), indipendentemente dalla mutazione BRCA e HRD, in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione dell'impatto della terapia di mantenimento con niraparib per 3 anni rispetto al placebo in termini di PFS e come endpoint secondari di interesse PFS2, qualità di vita (valutata con i questionari FOSI, EQ-5D-5L ed EORTC-QLQ-C30/OV28), tempo alla prima successiva chemioterapia (TFST), sopravvivenza globale e tollerabilità. Lo studio, che ha arruolato una popolazione ad alto rischio clinico con elevato carico di malattia sottoposta a chemioterapia neoadiuvante nel 67% dei casi (stadi III con residuo di malattia alla prima chirurgia nel 99,6% dei casi e stadi IV), aveva un disegno statistico gerarchico con la valutazione della PFS effettuata prima nella popolazione HRD valutata con il test Miryad My Choice (cut-off  $\geq 42$ ) e, se positiva, nell'intera popolazione randomizzata.

Lo studio ha dimostrato una significativa dilazione della progressione di malattia (PFS) rispetto al braccio di controllo in tutta la popolazione randomizzata, indipendentemente dalla mutazione BRCA e dall'HRD. Il beneficio sembra essere massimo nelle pazienti BRCA mutate (HR 0,4), intermedio nelle pazienti BRCA wt HRD (HR 0,5) e minore nelle pazienti HRP (HR 0,68), ma in tutte le pazienti significativamente più alto rispetto al placebo. La stima puntuale dell'effetto di niraparib indica infatti una riduzione relativa del 38% (HR 0,62; IC95% 0,50-0,76) del rischio di progressione nei confronti del braccio di controllo; in termini assoluti (*risk difference*) è stimata una riduzione di 17 eventi (IC95% da 25 a 10 eventi "in meno") ogni 100 pazienti considerate.

Non si è rilevato un peggioramento della qualità di vita per tutti i parametri considerati.

Si è infine osservata una riduzione relativa del 30% (HR 0,70; IC95% 0,44-1,11) del rischio di decesso nei confronti del braccio di controllo; in termini assoluti (*risk difference*) è stimata una riduzione di 3 eventi (IC95%: da 5 eventi “in meno” a 1 evento “in più”) ogni 100 pazienti considerate.

Riguardo alla tollerabilità, gli eventi avversi più comuni di grado 3 o superiore sono stati anemia (nel 31,0% delle pazienti), trombocitopenia (nel 28,7%) e neutropenia (nel 12,8%); il trattamento con niraparib ha avuto come esito un aumento relativo di oltre quattro volte (RR 4,47; IC95% 1,96-10,21) della probabilità di reazione avversa, tale da comportare un'interruzione permanente del trattamento; in termini assoluti è stimato un incremento di 9 eventi (IC95% da 6 a 13 eventi “in più”) ogni 100 pazienti trattate.

Rispetto all'endpoint secondario OS, lo studio non ha dimostrato un vantaggio significativo di OS nelle pazienti trattate con niraparib in mantenimento rispetto al gruppo trattato con placebo.

**Limiti:** Il disegno in doppio cieco e la revisione centralizzata proteggono da *detection e performance bias*; non vi è inoltre alcuna evidenza di *indirectness*, e gli IC95% della *risk difference* sono coerenti con un'interpretazione univoca del risultato. Si è applicato un *downgrade* di 1 livello per imprecisione, con IC95% della *risk difference* coerenti con interpretazioni di segno opposto.

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dalla terapia di mantenimento con niraparib possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni, particolarmente nelle pazienti HRD.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La terapia di mantenimento con niraparib per 3 anni dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado, stadio FIGO III-IV, ad alto rischio, in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino. Il beneficio del mantenimento è diverso in base al profilo molecolare (BRCA >HRD-BRCA wt >HRp)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI:</b> Domenica Lorusso si è astenuta dalla votazione in quanto coautore della voce bibliografica 25		

**Quesito 8.** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) con deficit della ricombinazione omologa (HRD) la terapia di mantenimento con olaparib-bevacizumab al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino e bevacizumab (I) è raccomandabile rispetto al mantenimento con solo bevacizumab (C) in termini di PFS, sopravvivenza globale (OS), tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita e tollerabilità?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dallo studio PAOLA 1 (26-27), studio randomizzato in doppio cieco di fase III condotto su 806 pazienti con carcinoma ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado, con stadio FIGO III-IV indipendentemente dalla mutazione BRCA e HRD, in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel-bevacizumab. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione dell'impatto della terapia di mantenimento con olaparib per 2 anni in combinazione con bevacizumab rispetto al bevacizumab in termini di PFS e come endpoint secondari di interesse PFS2, sopravvivenza globale e tollerabilità. Il primary endpoint veniva valutato su tutta la popolazione randomizzata (ITT) e i criteri di stratificazione erano rappresentati dallo stato mutazionale del BRCA testato sul tessuto tumorale e dal residuo tumore alla chirurgia. Inoltre tutte le pazienti venivano sottoposte al test Myriad My Choice per valutare HRD (cut-off  $\geq 42$ ). La qualità di vita veniva valutata con il test EORTC QLQ-C30. Lo studio ha dimostrato una significativa dilazione della progressione di malattia (PFS) nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo in tutta la popolazione randomizzata (PFS 16,6 vs 22,1 nel braccio standard e sperimentale rispettivamente HR 0,59). Alle analisi pre-pianificate di sottogruppo rispetto al profilo molecolare il vantaggio di PFS si è dimostrato solo nelle pazienti HRD (PFS mediana 37,2 e 17,7 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente, HR 0,33) sia che presentassero (PFS mediana 37,2 e 21,7 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,31) sia che non presentassero (PFS mediana 28,1 e 16,6 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,43) la mutazione BRCA, mentre nelle pazienti senza il deficit di ricombinazione omologa (HRp) e in quelle in cui questo dato non era noto, nessun beneficio in termini di PFS era riportato nel braccio sperimentale rispetto al controllo (PFS mediana 16,9 vs 16,0 nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,92). Sulla base di queste analisi di sottogruppo la combinazione olaparib-bevacizumab è stata rimborsata da AIFA solo nelle pazienti HRD. La stima puntuale dell'effetto di olaparib-bevacizumab indica infatti una riduzione relativa del 67% (HR 0,33; IC95% 0,25-0,45) del rischio di progressione nei confronti del braccio di controllo

bevacizumab nelle pazienti HRD e del 41% in tutta la popolazione arruolata (HR 0,59; IC95% 0,49-0,72); in termini assoluti (*risk difference*) è stimata una riduzione di 12 eventi ogni 100 pazienti considerate a 12 mesi, di 16 eventi ogni 100 pazienti considerate a 18 mesi e di 18 eventi ogni 100 pazienti considerate a 24 mesi. Non si è rilevato un peggioramento della qualità di vita per tutti i parametri considerati.

Rispetto all'endpoint secondario tempo alla seconda progressione di malattia (PFS2), lo studio ha dimostrato una significativa dilazione della PFS2 nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo in tutta la popolazione randomizzata (PFS2 mediana 32,6 vs 36,5 nel braccio standard e sperimentale rispettivamente HR 0,78). Riguardo alla valutazione della PFS2 rispetto al profilo molecolare il vantaggio di PFS2 si è dimostrato solo nelle pazienti HRD sia includendo le pazienti BRCA mutate (PFS2 mediana 50,3 e 35,3 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,56) sia escludendole (PFS mediana 50,3 e 30,1 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,60), mentre nelle pazienti senza il deficit di ricombinazione omologa (HRp), e in quelle in cui questo dato non era noto, nessun beneficio in termini di PFS2 era riportato nel braccio sperimentale rispetto al controllo (PFS mediana 26,3 vs 28,1 nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,98).

Rispetto all'endpoint secondario sopravvivenza globale, lo studio non ha dimostrato un significativo aumento dell'OS nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo in tutta la popolazione randomizzata (OS mediana 51,6 vs 56,5 nel braccio standard e sperimentale rispettivamente; HR 0,92). Tuttavia riguardo alla valutazione della OS rispetto al profilo molecolare un vantaggio significativo di OS si è dimostrato nelle pazienti HRD (OS mediana 75,2 e 57,3 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,62) sia includendo le pazienti BRCA mutate (OS mediana 73,2 e 53,8 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,60) sia escludendole (OS mediana 54,7 e 44,2 mesi nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 0,71), mentre nelle pazienti senza HRp, e in quelle in cui questo dato non era noto, nessun beneficio in termini di OS era riportato nel braccio sperimentale rispetto ai controlli (OS mediana 25,7 vs 32,3 nel braccio sperimentale e standard rispettivamente; HR 1,19).

**Limiti:** Il disegno in doppio cieco e la revisione centralizzata da un BICR (sebbene l'endpoint primario fosse la PFS valutata dall'investigatore) proteggono da *detection* e *performance bias*; non vi è inoltre alcuna evidenza di *indirectness*, e gli IC95% della *risk difference* sono coerenti con un'interpretazione univoca del

risultato. Si è applicato un *downgrade* di 1 livello per imprecisione, con IC95% della *risk difference* coerenti con interpretazioni di segno opposto.

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dalla terapia di mantenimento con olaparib-bevacizumab possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni nelle pazienti HRD.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La terapia di mantenimento con olaparib-bevacizumab dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometriode di alto grado, stadio FIGO III-IV, HRD positive, in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino e bevacizumab	<b>Forte a favore</b>
<b>COI:</b> Domenica Lorusso si è astenuta dalla votazione in quanto coautore della voce bibliografica 25		

**Quesito 9.** Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso, endometriode, a cellule chiare ed epiteliale misto di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio, la terapia di mantenimento con rucaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?

L'evidenza di riferimento per il presente quesito (vedi Appendice 1) è rappresentata dallo studio ATHENA (28), trial randomizzato di fase III in doppio cieco condotto su 538 pazienti con carcinoma ovarico di alto grado, con stadio FIGO III-IV, indipendentemente dalla mutazione BRCA e HRD, in risposta completa o parziale alla chemioterapia di prima linea con carboplatino-paclitaxel. Lo studio aveva come obiettivo la valutazione dell'impatto della terapia di mantenimento con rucaparib per 2 anni rispetto al placebo in termini di PFS e come endpoint secondari di interesse OS, ORR, DOR. Lo studio, che ha arruolato una popolazione di pazienti molto ampia, includendo istotipi a cellule chiare e di tipo epiteliale misto, nonché pazienti in stadio III senza tumore residuo al momento dell'intervento iniziale, aveva un disegno statistico gerarchico con la valutazione della PFS effettuata prima nella popolazione HRD valutata con il test FoundationOne CDx (definita come la popolazione BRCA mutata, o BRCA wild-type/LOH high [LOH  $\geq$ 16%]) e, se positiva, nell'intera popolazione randomizzata.

Lo studio ha dimostrato una significativa dilazione della PFS rispetto al braccio di controllo in tutta la popolazione randomizzata, indipendentemente dalla mutazione BRCA e dall'HRD. Il beneficio sembra essere massimo nelle pazienti BRCA mutate (HR 0,4), intermedio nelle pazienti BRCA wild-type/LOH high (HR 0,58) e minore nelle pazienti HRP (HR 0,65), ma in tutte le pazienti significativamente più alto rispetto al placebo (HR 0,52; IC95% 0,40-0,68). Inoltre, il 45,1% delle pazienti trattate con rucaparib nella popolazione ITT era libero da progressione rispetto a un 25,4% delle pazienti che avevano ricevuto placebo, a 1 anno di follow-up. Al momento del data cut-off, i dati concernenti l'OS erano immaturi, con il 24,7% degli eventi di decesso nella popolazione ITT. Lo studio ha anche dimostrato risposte cliniche ottimali al trattamento sia in termini di objective response rate (ORR), sia in termini di durata di risposta (DOR). In particolare, nella popolazione HRD, il 58,8% (10/17 pazienti) delle pazienti ha ottenuto una risposta parziale o completa al trattamento (ORR), con una durata mediana di risposta (DOR) di 16,7 mesi. Nella popolazione ITT è stata osservata una ORR del 48,8% (20/41 pazienti), con una DOR di 22,1 mesi.

Riguardo alla tollerabilità, gli eventi avversi di grado 3 o superiore più frequentemente osservati sono stati anemia (28,7% delle pazienti) e neutropenia (14,6%). Un rialzo delle transaminasi (AST/ALT) si è verificato nel 42,6% delle pazienti trattate con rucaparib, ma solo il 10,6% di tali eventi è stato classificato di grado 3 o superiore. Nessuno di questi casi è stato identificato come "drug-induced liver injury" (DILI). Due pazienti trattate con rucaparib hanno ricevuto diagnosi di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta (MSD/AML) e tali eventi si sono verificati uno durante il trattamento e l'altro nel long-term follow-up. L'interruzione temporanea del trattamento a causa di eventi avversi significativi si è resa necessaria nel 60,7% delle pazienti trattate con rucaparib, rispetto al 20% nel gruppo placebo. Eventi avversi che hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento si sono verificati nell'11,8% delle pazienti nel braccio rucaparib e nel 5,5% di quelle trattate con placebo.

**Limiti:** Il disegno in doppio cieco e l'uso del placebo proteggono dal *detection bias*; non vi è inoltre alcuna evidenza di *indirectness*, e gli IC95% della *risk difference* sono coerenti con un'interpretazione univoca del risultato. Si è applicato un *downgrade* di 1 livello per imprecisione, con IC95% della *risk difference* coerenti con interpretazioni di segno opposto.

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto finora descritto, si ritiene di poter concludere che vi è sufficiente evidenza che i benefici assicurati dalla terapia di mantenimento con rucaparib possano essere giudicati consistentemente prevalenti sui danni, particolarmente nelle pazienti HRD.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La terapia di mantenimento con rucaparib per 2 anni dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con tumore ovarico sieroso, endometriode, a cellule chiare ed epiteliale misto di alto grado, stadio FIGO III-IV in risposta completa o parziale dopo chemioterapia di prima linea a base di platino. Il beneficio del mantenimento è diverso in base al profilo molecolare (BRCA >HRD-BRCA wt >HRp)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI:</b> Domenica Lorusso si è astenuta dalla votazione in quanto coautore della voce bibliografica 28		

## Bibliografia

1. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD004706.
2. Cont NT, Ferrero A, Peccatori FA, et al. Medical treatment of early stage and rare histological variants of epithelial ovarian cancer. *Ecancermedicallscience.* 2015; 9:584.
3. Oseledchik A, Leitao MM, Jr., Konner J, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. *Ann Oncol.* 2017; 28:2985-93.
4. McGee J, Bookman M, Harter P, et al. Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol.* 2017; 28(4):702-10.
5. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2019; 29:3628-35.
6. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15:396-405.
7. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; CD005340.
8. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37:1380-90.
9. Wu YS, Shui L, Shen D, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017; 8:10703-13.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2473-83.
11. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2484-96.
12. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37:2317-28.
13. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:928-36.

14. González Martín A, Oza AM, Embleton AC, et al. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2019; 152:53-60.
15. Turco LC, Ferrandina G, Vargiu V, et al. Extreme complications related to bevacizumab use in the treatment of ovarian cancer: a case series from a III level referral center and review of the literature. *Ann Transl Med.* 2020; 8:1687.
16. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013; 128:573-8.
17. You B, Colomban O, Heywood M, et al. The strong prognostic value of KELIM, a model-based parameter from CA 125 kinetics in ovarian cancer: data from CALYPSO trial (a GINECO-GCIG study). *Gynecol Oncol.* 2013; 130:289-94.
18. You B, Robelin P, Tod M, et al. CA-125 ELIMination Rate Constant K (KELIM) is a marker of chemosensitivity in patients with ovarian cancer: results from the phase II CHIVA trial. *Clin Cancer Res.* 2020; 26:4625-32.
19. You B, Freyer G, Gonzalez-Martin A, et al. The role of the tumor primary chemosensitivity relative to the success of the medical-surgical management in patients with advanced ovarian carcinomas. *Cancer Treat Rev.* 2021; 100:102294.
20. Colomban O, Tod M, Peron J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancers: best candidates among high-risk disease patients (ICON-7). *JNCI Cancer Spectr.* 2020; 4:pkaa026.
21. You B, Purdy C, Copeland LJ, et al. Identification of patients with ovarian cancer experiencing the highest benefit from bevacizumab in the first-line setting on the basis of their tumor-intrinsic chemosensitivity (KELIM): the GOG-0218 validation study. *Clin Oncol.* 2022; 40:3965-74.
22. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017; 35:1103-11.
23. Nica A, Lee JYJ, Hong NL, et al. Cost-effectiveness of maintenance hormonal therapy in patients with advanced low grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 160:206-13.
24. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2495-505.
25. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381:2391-402.
26. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381:2416-28.
27. González-Martín A, Desauw C, Heitz F, et al.; PAOLA1/ENGOT-ov25 investigators. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2022; 174:221-31.
28. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022; 40(34):3952-64.

## 9. Terapia medica di seconda linea

Nonostante il miglior approccio terapeutico in *upfront*, il tasso di recidive del carcinoma ovarico nei 3 anni successivi al termine della chemioterapia di I linea resta costantemente elevato (75-80%) (1). Storicamente la scelta di un trattamento di seconda linea utilizzava come unico parametro di valutazione l'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum Free Interval*, PFI). Le pazienti recidivate venivano, pertanto, suddivise in: refrattarie (progredite durante la I linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), resistenti (progredite o recidivate entro 1-6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), parzialmente platino sensibili (con PFI tra 6 e 12 mesi) e platino sensibili (PFI >12 mesi). Oggi che sappiamo che la resistenza al platino non è una variabile categorica si preferisce parlare di *Treatment Free Interval* (TFI) e suddividere le pazienti recidivate in quelle candidate a un ritrattamento con platino e quelle non eleggibili per tale terapia (2). Inoltre, è da considerare che negli ultimi 2 anni molti dei nuovi farmaci sono stati anticipati in prima linea influenzando inevitabilmente l'algoritmo di trattamento del carcinoma ovarico e modificando la biologia del tumore stesso. Dati di letteratura sempre più numerosi suggeriscono che la popolazione di donne recidivate dopo trattamento con PARPi è portatrice di neoplasie con un profilo clinico e molecolare del tutto nuovo e misconosciuto, spesso associato a resistenza ai trattamenti successivi soprattutto se *platinum-based*. Pur continuando il PFI a rappresentare un parametro importante nella scelta di una seconda linea (perché direttamente correlato alla risposta al ritrattamento con platino-derivati) altri sono i fattori che devono essere considerati: terapia ricevuta in prima linea, stato mutazionale del BRCA e dell'HRD, tossicità residue, comorbidità, idoneità o meno della paziente a ricevere nuovamente un farmaco a base di platino (1). Condizioni di non eleggibilità a ritrattamento con platino si considerano: ipersensibilità al farmaco, controindicazioni a platino-derivati, sintomatica e precoce recidiva dopo platino. In questo *subset*, al di fuori di trial clinici, la chemioterapia convenzionale ha efficacia limitata, con tassi di risposte obiettive pari a circa il 10-20%. La polichemioterapia si è dimostrata non superiore in termini di efficacia rispetto alla monochemioterapia, a fronte di una maggiore tossicità. Gli agenti chemioterapici in indicazione con *outcome* sovrapponibili da studi di fase III sono: doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), topotecan, gemcitabina, paclitaxel settimanale, etoposide, vinorelbina, ciclofosfamide orale (2). Il bevacizumab ha dimostrato di migliorare la mPFS rispetto alla sola chemioterapia quando combinato al trattamento standard (paclitaxel

settimanale o topotecan o PLD) con un vantaggio statisticamente significativo nello studio di fase III AURELIA (3,4 mesi vs 6,7 mesi; HR 0,48; IC95% 0,38-0,60;  $p < 0,001$ ) (3). Alla luce di questi risultati il trattamento di combinazione è stato approvato in alcuni Paesi europei, ma non è a oggi rimborsato in Italia. Nelle pazienti *unfit* per chemioterapia, un'ulteriore opzione disponibile è quella costituita da agenti ormonali quali tamoxifene, megestrolo acetato, inibitori dell'aromatasi (ad es. anastrozolo, letrozolo), che rappresentano il trattamento di riferimento in particolare nei tumori ad istologia sierosa di basso grado.

Incoraggianti sono i dati di attività con farmaci della classe degli Antibodies Drug Conjugates (ADC) in grado di veicolare l'attività citotossica su cellule tumorali che iperesprimono un antigene di superficie con bassa o nulla espressione nei tessuti normali.

Tra i target degli ADC i più promettenti iperespressi sulla superficie delle cellule di carcinoma ovarico sono: recettore dei folati alfa (FR $\alpha$ ; 60-100%); mucina-16 (MUC-16; 70-90%); mesotelina (55-100%); tumour-associated calcium signal transducer2 (TROP-2; 80-90%); sodium-dependent phosphate transport protein 2b (NaPi2b; 95%). Il mirvetuximab soravtansine gynx (MIRV), anticorpo diretto contro il recettore del folato alfa (FR $\alpha$ ) coniugato con un inibitore dei microtubuli (DM41), ha ottenuto nel novembre 2022 l'approvazione accelerata come agente singolo da parte della Food and Drug Administration (FDA) e della European Medicines Agency (EMA) nelle pazienti con tumori sierosi di alto grado, platino-resistenti, che hanno ricevuto da 1 a 3 regimi di trattamento sistemico precedenti e con elevata espressione tissutale del FR $\alpha$  (immunoistochimica 2+; PS2+ test Ventana) sulla base dei dati di efficacia in ORR (32,4%; IC95% 23,6-42,2) nello studio di fase II SORAYA (5). Di recente, lo studio di fase III MIRASOL (GOG 3045/ENGOT-ov55) ha confermato l'efficacia di MIRV rispetto ad una chemioterapia non a base di platino a scelta dello sperimentatore (paclitaxel, PLD o topotecan) nello stesso setting, ottenendo un miglioramento significativo della mPFS (HR 0,65; IC95% 0,52-0,81) e della mOS (HR 0,67; IC95% 0,50-0,88) e portando il farmaco all'approvazione EMA nel novembre 2024 (6). All'atto della stesura di queste linee guida MIRV non è ancora stato approvato in Italia, ma è disponibile nell'ambito di un programma CNN per le pazienti con tumori sierosi ovarici di alto grado, platino resistenti, con elevata espressione del recettore dei folati che devono pertanto essere identificate con apposito test.

In considerazione dell'esiguità di opzioni terapeutiche disponibili nelle pazienti non candidate a ri-trattamento con platino è opportuno, ove possibile, indirizzare le stesse verso trial clinici. È stato ipotizzato in passato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Tuttavia, i risultati dello studio MITO-8 (4) e dello studio INOVATYON (7), entrambi italiani, non hanno confermato questa ipotesi.

Nelle pazienti potenzialmente ricandidabili a trattamento con platino alla recidiva, con PFI tra 6 e 12 mesi, una valida opzione disponibile è rappresentata dalla combinazione PLD e trabectedina che, nello studio di fase III OVA-301 (8), ha dimostrato di prolungare la mPFS (7,4 vs 5,5 mesi; HR 0,65; IC95% 0,45-0,92; p=0,001) e la mOS (23,0 vs 17,1 mesi; HR 0,59; IC95% 0,42-0,82) rispetto alla sola PLD e per questo ha ottenuto la rimborsabilità nella malattia con PF1 >6 mesi.

Nelle pazienti che sono eleggibili al ritrattamento con platino la scelta terapeutica prevede l'utilizzo di una doppietta *platinum-based* (carboplatino-paclitaxel, carboplatino-gemcitabina e carboplatino-PLD), superiore in efficacia rispetto al carboplatino come agente singolo. La combinazione carboplatino-PLD, in particolare, ha dimostrato migliore efficacia rispetto allo schema carboplatino-paclitaxel con differente profilo di tollerabilità. Per pazienti con performance status (PS) mediocre, non in condizioni cliniche da sostenere un trattamento combinato, la monoterapia con carboplatino (o cisplatino) è un'opzione valida.

In aggiunta alla doppietta a base di platino, la decisione terapeutica deve attualmente includere l'utilizzo di una terapia di mantenimento (bevacizumab o PARPi).

Nelle pazienti platino-sensibili non pretrattate con terapie target in mantenimento *si suggerisce*:

1. in caso di pazienti BRCA mutate e BRCA wt paucisintomatiche e/o con controindicazioni al bevacizumab, ritrattamento con combinazione *platinum-based* e successivo mantenimento (in caso di risposta parziale o completa) con PARPi a seconda del regime di rimborsabilità (ad es. olaparib nelle BRCA mutate, niraparib, rucaparib nelle *all comers*);
2. in pazienti BRCA wt clinicamente sintomatiche con alto carico di malattia e/o versamento (pleurico o peritoneale), oppure per controindicazioni al trattamento con farmaci orali, è consigliata la combinazione carboplatino/gemcitabina-bevacizumab (unico regime chemioterapico approvato) seguita dalla monoterapia con l'antiangiogenico fino a progressione di malattia e/o a tossicità inaccettabile. Tale

associazione ha dimostrato nello studio registrativo OCEANS di migliorare la PFS rispetto alla sola chemioterapia di circa 4 mesi (12,4 vs 8,4 mesi; HR 0,48; IC95% 0,39-0,61;  $p < 0,0001$ ) (9). Tale opzione è, inoltre, da considerare come prima scelta in II linea anche in donne recidivate dopo trattamento con PARP-inibitori. Un'altra opzione valida, non rimborsata in Italia, è la combinazione carboplatino-PLD-bevacizumab, dimostratasi superiore in mPFS rispetto a carboplatino-gemcitabina-bevacizumab (mPFS 13,3 mesi vs 11,7 mesi; HR 0,80; IC95% 0,68-0,96;  $p=0,0128$ ) e in mOS (32 mesi vs 27,9 mesi; HR 0,81;  $p=0,0031$ ) (10).

3. In pazienti precedentemente esposte al bevacizumab la scelta suggerita è costituita dal ri-trattamento con una combinazione a base di platino seguita dal mantenimento con PARPi in caso di risposta parziale o completa al platino. La scelta del farmaco deve essere effettuata considerando che:

- **Olaparib** (compresse 300 mg b.i.d.) ha ottenuto l'approvazione e la rimborsabilità nel mantenimento delle pazienti affette da recidiva di carcinoma ovarico sieroso di alto grado con mutazione BRCA 1/2 (germinale o somatica) in donne responsive a trattamento a base di platino per il beneficio di 13,6 mesi in PFS rispetto al placebo emerso nello studio di fase III SOLO-2 (19,1 mesi vs 5,5 mesi; IC95% 16,3-25,7; HR 0,30; IC95% 0,22-0,41;  $p < 0,0001$ ) (11).
- **Niraparib** (compresse 300 mg, 200 mg da cominciare a dosaggio personalizzato in base al peso e al numero di piastrine) è approvato nella stessa categoria clinica di pazienti, ma indipendentemente dalla presenza di mutazione BRCA, pertanto è utilizzabile nelle *all comers* con istologia sierosa di alto grado nonostante il vantaggio maggiore si riscontri nel sottogruppo di pazienti con mutazione BRCA (21 vs 5,5 mesi; HR 0,27; IC92% 0,17-1,144) o HRD (12,9 vs 3,8 mesi; HR 0,38; IC95% 0,24-0,59) (12).
- **Rucaparib** (compresse 600 mg b.i.d.) alla stregua del precedente è utilizzabile come mantenimento in pazienti con neoplasie ad istologia sierosa ed endometrioidi di alto grado nello stesso *setting* indipendentemente dallo stato mutazionale nonostante nello studio registrativo (ARIEL3) il beneficio ricavato dal farmaco sia nettamente superiore nel sottogruppo di donne con mutazione somatica o germinale di BRCA (mPFS 16,6 vs 5 mesi; HR 0,23; IC95% 0,16-0,34) o con profilo HRD (mPFS 13,6 vs 5,4 mesi; HR 0,32; IC95% 0,24-0,42) (13).

Per le pazienti recidivate dopo mantenimento di I linea con bevacizumab, interessanti sono i risultati di efficacia relativi al ritrattamento con l'antiangiogenico in associazione ad una chemioterapia a base di platino emersi nello studio MITO 16b/MANGO-OV2 (mPFS 8,8 mesi vs 11,8 mesi; HR 0,51; IC95% 0,41-0,64;  $p < 0,001$ ), indicazione tuttavia non ancora approvata in Italia (14).

Attualmente sempre più pazienti sono trattate in prima linea con PARPi. La possibilità alla recidiva di ritrattare queste pazienti con platino seguito da PARPi è stata studiata di recente nello studio OReO. In questo studio, in pazienti pretrattate con PARP per almeno 12-18 mesi e selezionate in quanto rispondenti al ritrattamento con platino, il mantenimento con olaparib ha determinato un incremento della mPFS indipendentemente dalla presenza della mutazione di BRCA (15). Al momento si ritiene che questa strategia dimostrata esclusivamente in una popolazione super-selezionata, e non approvata dagli enti regolatori, non sia indicata nella pratica clinica.

Studi retrospettivi suggeriscono che i tumori sierosi di basso grado riconoscano nell'ormonoterapia e nei MEK-inibitori le loro strategie target, mentre i tumori a cellule chiare potrebbero beneficiare della radioterapia e degli inibitori delle tirosin-chinasi o dell'immunoterapia. Lo studio MILO sull'utilizzo del binimetinib (inibitore di MEK) nelle pazienti con carcinoma sieroso di basso grado ricorrente, pur confermando l'attività di tale classe di farmaci (15% di risposte obiettive), non ha mostrato invece un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS rispetto al gruppo di controllo, sottoposto a chemioterapia a scelta del clinico (16). Contrariamente a questi dati in uno studio di fase II/III il trametinib, un altro inibitore di MEK, ha dimostrato significativo vantaggio in mPFS rispetto alla chemioterapia convenzionale in questo *setting* (HR 0,48; IC95% 0,36-0,64;  $p < 0,0001$ ) al punto da essere considerato oggi uno standard nelle pazienti progredite al platino (17). Questo farmaco è attualmente disponibile in Italia con la legge 648.

Nell'ambito dell'immunoterapia, infine, gli inibitori di *immune-checkpoint*, utilizzati in monoterapia nella recidiva platino-resistente, non hanno dimostrato efficacia. I trial randomizzati oggi *ongoing* in tutti i setting di malattia sono orientati a testare il loro ruolo in combinazione con altri agenti.

In tutte le pazienti affette da recidiva di tumore ovarico epiteliale ad istologia rara (ades. sierosi di basso grado, cellule chiare, carcinosarcomi, mucinosi) è suggerita una valutazione in centri ad elevata esperienza nella

gestione di queste neoplasie per valutazione di candidabilità della paziente a studio clinico e/o molecolare da sottoporre a Molecular Tumor Board per eventuali trattamenti agnostici.

## Bibliografia

1. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021; 32(6):710-25.
2. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):672-705.
3. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(13):1302-8
4. Pignata S, Scambia G, Bologna A, et al. Randomized controlled trial testing the efficacy of platinum-free interval prolongation in advanced ovarian cancer: the MITO-8, MaNGO, BGOG-Ov1, AGO-Ovar2.16, ENGOT-Ov1, GCIG study. *J Clin Oncol.* 2017; 29:3347-53.
5. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA Study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(13):2436-45.
6. Moore KM, Angeleagues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FR $\alpha$ -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med* 2023; 389:2162-74.
7. Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, et al. INOVATYON study: randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Ann Oncol.* 2020; 31(suppl\_4):S1142-S1215.
8. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol.* 2011; 22(1):39-48.
9. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, 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. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2039-45.
10. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(5):699-709.
11. 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. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9):1274-84.
12. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(22):2154-64.
13. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10106):1949-61.
14. Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2):267-76.
15. Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, et al. Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. *Ann Oncol.* 2021; 32(suppl\_5):S1283-S1346.
16. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol.* 2020; 38(32):3753-62.
17. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2022; 399(10324):541-53.

## 10. Follow-up dei tumori epiteliali dell'ovaio

### 10.1 Aspetti clinici

Il ruolo del follow-up è oggetto di discussione, poiché la tipologia e la frequenza degli accertamenti non sono chiaramente codificate per mancanza di studi randomizzati. I recenti dati pubblicati sull'efficacia della chirurgia della recidiva (1) ipotizzano un maggior ruolo del follow-up; l'identificazione di recidive precoci permetterebbe di selezionare un maggior numero di pazienti che potrebbero beneficiare del trattamento chirurgico. L'aumento del CA 125 durante il follow-up in assenza di malattia evidente non è una condizione sufficiente a riprendere un trattamento chemioterapico. Le pazienti con sola recidiva biochimica non sono ad oggi candidate ad alcun trattamento.

La pianificazione del follow-up dovrebbe prendere in considerazione alcune variabili allo scopo di personalizzare i controlli in relazione a:

1. lo stadio, l'istotipo e le caratteristiche biomolecolari
2. la disponibilità di trattamenti efficaci
3. i trattamenti pregressi effettuati dalla paziente

e potrebbe prevedere:

1. esame obiettivo e visita ginecologica.
2. il marcatore CA 125 è utilizzato nella sorveglianza del carcinoma ovarico. Diversi studi hanno riportato che i livelli di CA 125 correlano con la diagnosi di recidiva: il marcatore può risultare patologico dai 2 ai 5 mesi prima della diagnosi clinico/strumentale di recidiva. Ha una sensibilità e specificità rispettivamente del 62-94% e 91-100% e il suo utilizzo potrebbe essere utile nell'identificare le pazienti da indirizzare ad indagini strumentali successive. Recentemente, analizzando i dati del trial SOLO2, è stato evidenziato che il CA 125 durante la terapia di mantenimento con olaparib in pazienti mutate ha una bassa concordanza nell'identificare la progressione di malattia rispetto agli esami strumentali. Circa 1 paziente su 3 nel braccio olaparib e 2 su 3 nel braccio placebo non rispettano i criteri per definire la progressione in relazione ai valori del CA 125 in presenza di PD radiologica (2).

3. indagini strumentali: l'American College of Radiology (ACR) ha pubblicato i criteri di appropriatezza degli esami strumentali da eseguire durante il follow-up (3). La TC rappresenta l'esame di riferimento nel follow-up con una sensibilità che varia fra il 58% e l'84% e una specificità fra il 60% e il 100%. Per ridurre l'esposizione alle radiazioni ionizzanti della TC potrebbe essere talvolta utilizzata l'ecografia dell'addome anche se l'accuratezza diagnostica risulta inferiore. Tutte le pazienti sottoposte a trattamenti conservativi debbono eseguire ecografie transvaginali periodiche. La PET/TC è considerata appropriata dall'ACR al pari della TC. Tale metodica presenta una sensibilità del 45-100% e una specificità del 40-100%, con un'accuratezza diagnostica di oltre il 95%. L'accuratezza della PET risente dell'istologia perché alcune forme, soprattutto l'istotipo mucinoso e quello a cellule chiare, sono gravate da falsi negativi.

## 10.2 Survivorship care

La visita di follow-up costituisce un momento utile ai fini dell'identificazione delle tossicità tardive indotte dai trattamenti. Per le pazienti sottoposte a trattamenti conservativi, specie se sottoposte a chemioterapia, appare utile inserire nel follow-up una valutazione endocrino-riproduttiva.

La visita medica costituisce inoltre un incontro utile per educare le pazienti all'adozione di stili di vita corretti nonché all'adesione agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon) e per l'identificazione di sindromi eredo-familiari. Durante il follow-up particolare attenzione deve essere posta alla comparsa di sintomi legati alla menopausa indotta dal trattamento. I sintomi vasomotori sono i più frequenti, spesso associati a disturbi del sonno, depressione, disfunzioni sessuali e artralgie. Inoltre, questi sintomi sono più severi e prolungati rispetto alle donne entrate in menopausa spontaneamente. Per queste pazienti un trattamento ormonale sostitutivo (HRT) può ridurre o eliminare i sintomi legati alla menopausa precoce, oltre a ridurre eventuali effetti a lungo termine come patologie cognitive e del metabolismo osseo. Anche se i dati a disposizione sono scarsi e talvolta controversi, nella maggior parte dei casi la terapia sostitutiva non sembra influenzare la prognosi soprattutto se prescritta per periodi non prolungati (4-5). È necessaria una valutazione dei rischi e dei benefici nei casi in cui il tumore ovarico presenta recettori per gli

estrogeni come il sieroso di basso grado e l'endometriode; allo stato attuale è sconsigliato l'utilizzo della HRT nei tumori sierosi ed endometrioidi a basso grado con recettori ormonali positivi.

### **Bibliografia**

1. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1 Study): a collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *Oncologist*. 2020; 25(2):e311-e320.
2. Tjokrowidjaja A, Lee CK, Friedlander M, et al. Concordance between CA-125 and RECIST progression in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer treated in the SOLO2 trial with olaparib as maintenance therapy after response to chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2020; 139:59-67.
3. Expert Panel on Women's Imaging; Kang SK, Reinhold C, Atri M, et al. ACR appropriateness criteria staging and follow-up of ovarian cancer. *J Am Coll Radiol*. 2018; 15:S198-S207.
4. Kapoor E, Benrubi D, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in gynecologic cancer survivors. A review of the evidence and practice recommendations. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61:488-95.
5. Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: utopia? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 124:51-60.

## 11 Tumori a basso grado di malignità (borderline)

I tumori borderline dell'ovaio rappresentano il 10-20% di tutti i tumori epiteliali dell'ovaio con un'incidenza di 1,8-4,8 per 100.000 donne l'anno (1). Approssimativamente il 70-90% dei tumori borderline si presenta al I stadio alla diagnosi con una sopravvivenza a 5 anni superiore al 90%. Le donne con tumori borderline dell'ovaio tendono ad essere più giovani (età media 40 anni) e, anche per questo, spesso candidabili a chirurgia "fertility sparing" (2).

### Anatomia patologica

Macroscopicamente i tumori borderline dell'ovaio si presentano come cisti multiloculate, a contenuto fluido e con multiple proiezioni papillari.

I criteri istologici per la diagnosi di tumori borderline includono: le atipie nucleari, la stratificazione dell'epitelio, la formazione di papille microscopiche e l'assenza di invasione stromale (2). I tipi istologici includono il sieroso (il più comune: 53,3%), il mucinoso (secondo per incidenza: 42,5%), il sieromucinoso, l'endometriode, il tumore a cellule chiare e i tumori a cellule di transizione (o di Brenner). Gli ultimi tre istotipi sono particolarmente rari (1).

Approssimativamente il 65-70% dei tumori sierosi borderline e il 90% dei mucinosi borderline alla diagnosi sono di stadio I. La disseminazione extra-ovarica (stadio II e III) si presenta nel 30-35% dei sierosi e solo nel 10% dei mucinosi (3). Gli altri tumori borderline (endometriode, a cellule chiare e di Brenner) sono più frequentemente di stadio I e monolaterali.

Per "impianti peritoneali" si intende la proliferazione epiteliale architetturale complessa a livello peritoneale (presente nel 20-30% dei tumori borderline dell'ovaio).

La nuova classificazione WHO 2014 ha abbandonato la precedente distinzione tra impianti invasivi e non invasivi: ogni impianto con caratteristiche di invasività viene classificato come carcinoma sieroso di basso grado peritoneale, riflettendone il comportamento biologico sovrapponibile. La consensus europea sul carcinoma ovarico, però, rifiuta la classificazione WHO e distingue i tumori borderline con impianti invasivi dai carcinomi sierosi di basso grado proponendo la chemioterapia adiuvante solo in questi ultimi.

### **Diagnosi**

Almeno il 30% delle pazienti con tumore borderline dell'ovaio è asintomatica alla diagnosi; nel 50-60% si presenta all'attenzione del ginecologo con sintomi aspecifici: ad esempio dolore pelvico e dispareunia. Le masse pelviche frequentemente sono di riscontro incidentale durante l'ecografia transvaginale di routine. Nelle pazienti con tumore borderline dell'ovaio il CA 125 è un marcatore poco specifico. Alcuni studi hanno dimostrato che il CA 125 preoperatorio è più facilmente aumentato nei tumori sierosi rispetto a quelli mucinosi e nei tumori di stadio avanzato piuttosto che in quelli di basso grado (4-5).

### **Fattori prognostici**

Il fattore prognostico più importante è lo stadio FIGO. Risultano inoltre significativi dal punto di vista prognostico gli impianti peritoneali, specialmente se invasivi (6-7).

### **Trattamento chirurgico**

Il trattamento primario dei tumori borderline dell'ovaio (BOT) è chirurgico; nelle pazienti in età fertile la chirurgia conservativa rappresenta lo standard di trattamento e deve associarsi a uno staging intraoperatorio: omentectomia, washing peritoneale con citologia, resezione di eventuali localizzazioni peritoneali, biopsie peritoneali multiple addomino-pelviche.

La linfadenectomia pelvica e paraortica non è routinariamente consigliata.

In caso di neoplasie mucinose lo staging deve essere completato dall'appendicectomia complementare.

L'approccio chirurgico può essere di tipo laparotomico o mininvasivo. Quando praticato da ginecologi oncologi esperti in chirurgia mininvasiva, l'approccio laparoscopico si è dimostrato sicuro ed efficace (8-9).

La chirurgia può essere di tipo radicale (finalizzata ad una citoriduzione completa intraddominale), oppure di tipo conservativo (con l'intento di preservare la capacità riproduttiva e la funzione ormonale della paziente e al contempo di asportare tutte le localizzazioni macroscopiche di malattia).

La scelta chirurgica deve essere individualizzata e condivisa con la paziente, illustrando i benefici e i rischi (a breve e lungo termine) associati all'intervento proposto.

L'approccio chirurgico conservativo "fertility sparing" prevede la preservazione dell'utero e di almeno un ovaio associata ad una stadiazione peritoneale completa. Ciò può prevedere l'esecuzione di cistectomia o annessiectomia monolaterale in caso di coinvolgimento ovarico unilaterale, o di annessiectomia monolaterale associata a cistectomia controlaterale in caso di coinvolgimento annessiale bilaterale.

Biopsie dell'ovaio controlaterale sono da eseguirsi solo in caso di lesioni macroscopicamente sospette (10). In caso di impossibilità di preservazione annessiale per coinvolgimento massivo bilaterale, è possibile discutere con la paziente l'opportunità di conservare l'utero per l'eventuale futuro trasferimento di embrioni crioconservati.

I dati esistenti circa l'efficacia e la sicurezza di un approccio chirurgico conservativo sono rassicuranti (11-13). Il tasso di recidiva dopo chirurgia conservativa varia tra il 10 e il 20%, più alto rispetto alle pazienti trattate con chirurgia radicale (~5%) (14-19), tuttavia esso non si traduce in un aumento di mortalità (19). Le recidive, infatti, si ripresentano nel 90% dei casi sotto forma di neoplasie borderline prevalentemente a carico dell'annessio preservato, e sono di conseguenza facilmente trattabili nuovamente con chirurgia, con ottima prognosi. Il trattamento conservativo è da riservarsi agli stadi FIGO I-II senza impianti invasivi, mentre, per quanto riguarda gli stadi avanzati (II-III) di malattia, l'indicazione a trattamenti conservativi dovrebbe essere limitata ad un gruppo selezionato di casi con resezione completa della diffusione peritoneale e con impianti non invasivi (20).

La gestione di tumori borderline non ottimalmente stadiati durante la chirurgia primaria rimane controversa. Nonostante la ristadiazione si associ al riscontro di un tasso significativo di impianti peritoneali extraovarici, sembra fornire solamente informazioni di carattere prognostico senza aggiungere vantaggi terapeutici (21-22), pertanto va valutata su base individuale, considerando che neoplasie bilaterali e con pattern micropapillare sono associate ad un tasso maggiore di localizzazioni extraovariche di malattia (15% vs 56%).

### **Trattamenti adiuvanti**

Allo stato delle conoscenze attuali non ci sono in letteratura chiare evidenze di beneficio di terapie adiuvanti (chemioterapia, ormonoterapia o radioterapia) per i tumori borderline, in termini di riduzione del rischio di recidiva o di aumento di sopravvivenza.

Le linee guida NCCN basano la decisione riguardante l'eventuale necessità di terapia adiuvante sulla assenza/presenza di impianti invasivi (se presenti, da nuova classificazione WHO 2014: carcinoma sieroso di basso grado). L'eventuale trattamento adiuvante proposto è di tipo chemioterapico, a base di platino.

### **Recidive**

La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta per le recidive di tumore borderline. Se la paziente ha ricevuto un trattamento primario conservativo, al momento della recidiva dovrebbe essere sottoposta a completamento della chirurgia e resezione di tutta l'eventuale malattia extraovarica visibile. Il tumore residuo rimane infatti un importante fattore prognostico di sopravvivenza (8, 23).

Circa il 70% dei tumori borderline recidiva nuovamente sotto forma di neoplasia con caratteristiche borderline. La trasformazione maligna avviene in circa il 30% dei casi, la maggior parte come tumori di basso grado. In tali casi è raccomandato un approccio chirurgico di debulking finalizzato ad una citoriduzione estensiva (19).

### **Follow-up**

Un follow-up regolare e prolungato è di fondamentale importanza per il riscontro precoce di recidive di malattia dato che circa il 10% delle pazienti può recidivare dopo oltre 10 anni. I controlli vanno eseguiti semestralmente per almeno 5 anni dalla chirurgia, e quindi annualmente, e devono prevedere una combinazione di valutazione clinica, ecografia transvaginale e transaddominale e dosaggio di CA 125.

### **Bibliografia**

1. Fischerova D, Zikan M, Dunder P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist*. 2012; 17:1515-33.
2. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41:49-59.
3. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293:695-700.
4. Kolwijck E, Thomas CM, Bulten J, Massuger LF. Preoperative CA-125 levels in 123 patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19:1335-8.
5. Tang A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Ngan H, et al. Prognostic value of elevated preoperative serum in ovarian tumors of low malignant potential: a multinational collaborative study (ANZGOG0801). *Gynecol Oncol*. 2012; 126:36-40.
6. Harter P, Gershenson D, Lhomme C, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24:S5-8.
7. Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology*. 2018; 50(2):205-13.

8. Odegaard E, Staff AC, Langebrekke A, et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86:620-6.
9. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, et al. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2006; 101:255-60.
10. Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001; 19:2658-64.
11. Uzan C, Kane A, Rey A, et al. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2010; 21:55-60.
12. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10:1115-24.
13. Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145:189-94.
14. Morice P, Camatte S, Rey A, et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. *Ann Oncol.* 2003; 14:592-8.
15. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, et al. Management of borderline ovarian neoplasms. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2928-37.
16. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol.* 2006; 103:841-7.
17. Chan JK, Lin YG, Loizzi V, et al. Borderline ovarian tumors in reproductive-age women. Fertility-sparing surgery and outcome. *J Reprod Med.* 2003; 48:756-60.
18. Koskas M, Uzan C, Gouy S, et al. Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:40-8.
19. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer.* 2013; 49:1905-14.
20. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21:951-63.
21. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E. Surveillance procedures for patients treated for epithelial ovarian cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17:21-31.
22. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol.* 2003; 30:401-12.
23. Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, et al. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:3-10.

## 12 Tumori stromali e dei cordoni sessuali

Rappresentano circa l'8% di tutti i tumori ovarici e originano dalla componente stromale e dai cordoni sessuali della gonade in fase di sviluppo. Solitamente si manifestano nelle prime due decadi di vita con l'eccezione dei tumori delle cellule della granulosa adulta, che sono caratterizzati da esordio tardivo con un picco di incidenza compreso tra 50 e 55 anni di età.

I tumori stromali dell'ovaio possono presentarsi con una massa annessiale, distensione e dolore addominale. A differenza dei tumori epiteliali e delle cellule germinali, questi tumori possono presentare segni clinici di produzione di ormoni, alterazioni mestruali, pubertà precoce, irsutismo e/o virilizzazione (1).

Questa categoria di tumori costituisce un gruppo eterogeneo di neoplasie benigne e maligne che possono contenere uno o più tipi cellulari: cellule della granulosa, della teca, luteiniche, di Sertoli, di Leydig e fibroblasti, in varie combinazioni (2).

### Anatomia patologica

Questi tumori sono classificati in tre gruppi principali, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, e includono:

1. **“Tumori stromali puri”**, che derivano da cellule mesenchimali dello stroma ovarico e comprendono:

- fibromi
- tecomi
- tumori stromali sclerosanti
- tumori stromali microcistici
- tumori a cellule di Leydig
- tumori delle cellule steroidee.

2. **“Tumori puri dei cordoni sessuali”**, che derivano da cellule del cordone sessuale primitivo e comprendono:

- tumori a cellule della granulosa

- tumori delle cellule di Sertoli
- tumori dei cordoni sessuali con tubuli anulari.

**3. “Tumori misti dei cordoni sessuali”, che comprendono:**

- tumori a cellule di Sertoli-Leydig
- tumori dei cordoni sessuali non altrimenti specificati (NOS).

Di seguito la descrizione dei tumori più frequenti dal punto di vista clinico.

***Tumori a cellule della granulosa***

Sono i tumori stromali più frequenti e originano da cellule della granulosa normalmente proliferanti dei follicoli preovulatori tardivi, con cui condividono caratteristiche biochimiche, morfologiche e ormonali simili, compresa l'espressione di inibina, estrogeno e l'ormone antimulleriano (AMH). Sono divisi in due categorie: tumori a cellule della granulosa di tipo adulto, che rappresentano il 95%, e tumori a cellule della granulosa di tipo giovanile (3).

***Tumori a cellule della granulosa di tipo adulto***

Si presentano più frequentemente in età perimenopausale con picco di incidenza intorno ai 50-55 anni. Questi tumori sono generalmente considerati di basso grado, con tendenza a rimanere localizzati, con un decorso clinico indolente e recidiva tardiva (4). Diversi studi hanno riportato che circa il 70-97% di questi tumori presenta una mutazione puntiforme somatica c.402C>G missenso nel gene FOXL2 (5).

***Tumori a cellule della granulosa di tipo giovanile***

Rappresentano il 5% dei tumori della granulosa e si manifestano prevalentemente prima dei 30 anni, con un'età media di 13 anni. La pseudo-precocità isosessuale legata ad iperestrogenismo rappresenta la manifestazione clinica più comune. Generalmente i tumori a cellule della granulosa di tipo giovanile hanno una prognosi relativamente favorevole e sono quasi sempre unilaterali e confinati all'ovaio.

A differenza dei tumori delle cellule della granulosa adulta, i tumori delle cellule della granulosa giovanile hanno un'espressione della proteina FOXL2 bassa o assente, fornendo una chiara distinzione tra tipi giovanili

e adulti. Tuttavia, la perdita dell'espressione di FOXL2 nei tumori giovanili delle cellule della granulosa può essere associata a una prognosi peggiore, dato che l'espressione di FOXL2 è essenziale per stabilire e mantenere l'identità delle cellule della granulosa nell'ovaio adulto.

### ***Tumori a cellule di Sertoli***

Rappresentano il 4% dei tumori stromali e dei cordoni sessuali e si osservano in tutte le fasce di età (età media 30 anni). Possono determinare manifestazioni cliniche correlate alla produzione di estrogeni, androgeni o progesterone. I tumori a cellule di Sertoli si presentano solitamente in stadio I e hanno un decorso clinico benigno (6).

### ***Tumori a cellule di Sertoli-Leydig***

Sono tumori rari che rappresentano meno dello 0,5% di tutti i tumori ovarici. Si manifestano prevalentemente in donne giovani: il 75% delle pazienti ha meno di 30 anni e solo il 10% di questi tumori si manifesta oltre i 50 anni. Clinicamente si presentano con dolore e rigonfiamento addominale; alcuni casi possono determinare virilizzazione correlata alla produzione di testosterone.

All'esame istologico, si distinguono forme ben differenziate (10%), moderatamente differenziate (50%) e scarsamente differenziate (35%). Queste ultime due categorie possono contenere elementi eterologhi. Il comportamento clinico delle forme ben differenziate è benigno; circa l'11% delle forme a differenziazione intermedia ed il 59% delle forme scarsamente differenziate mostrano un comportamento maligno. Caratteristica di queste neoplasie è inoltre la mutazione del gene DICER1.

## **Terapia chirurgica**

### ***Tumori a cellule della granulosa***

Approssimativamente l'80% dei tumori a cellule della granulosa viene diagnosticato nello stadio iniziale FIGO IA ed in età giovanile per cui la chirurgia conservativa rappresenta lo standard di trattamento. La sopravvivenza delle pazienti trattate conservativamente è sovrapponibile a quella delle pazienti trattate con chirurgia demolitiva. La bilateralità della patologia al momento della diagnosi rimane bassa (non più del 5%), pertanto se l'ovaio controlaterale risulta macroscopicamente negativo non deve essere biopsiato (7).

Un approccio conservativo non esime da una corretta stadiazione peritoneale per escludere la presenza di metastasi peritoneali.

Le procedure chirurgiche da effettuare quando la malattia è allo stadio I (tumore limitato all'ovaio) e l'età e il desiderio di prole della paziente impongono un approccio conservativo sono: la citologia peritoneale, l'annessiectomia monolaterale, l'omentectomia infracolica ed una valutazione dell'endometrio con biopsia nelle pazienti sopra i 40 anni e/o sintomatiche. Non è indicata in queste pazienti la cistectomia (8).

La linfadenectomia non deve essere eseguita routinariamente in assenza di linfonodi patologici o sospetti (bulky); l'incidenza di secondarismi linfonodali occulti sembra inferiore al 5%.

Per pazienti non desiderose di prole o in età post-menopausale l'asportazione dell'utero e della gonade controlaterale è consigliata.

Negli stadi avanzati (stadio II-IV) una chirurgia citoriduttiva volta all'asportazione di tutta la malattia visibile deve considerarsi lo standard di cura.

L'approccio laparoscopico sembra essere efficace e sicuro quanto quello laparotomico, purché effettuato in centri di comprovata esperienza nella tecnica chirurgica mininvasiva (9).

### ***Tumori a cellule di Sertoli-Leydig (S-LCT)***

Il tumore a cellule di Sertoli-Leydig rappresenta meno dell'1% delle neoplasie ovariche e risulta bilaterale nel 3% dei casi. Se all'esame istologico viene confermata la diagnosi di S-LCT maligno, anche se apparentemente limitato all'ovaio, la stadiazione intraperitoneale è mandatoria, mentre il valore di una stadiazione linfonodale è sconosciuto. Il trattamento conservativo in donne giovani desiderose di prole può essere considerato nelle neoplasie in stadio I.

Le medesime considerazioni devono essere estese a tutti gli altri tumori stromali.

### **Terapia medica**

Data la rarità di queste neoplasie non ci sono studi randomizzati prospettici che abbiano stabilito l'utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, per cui è ancora dibattuto se il suo utilizzo possa realmente conferire un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza.

### ***Tumori a cellule della granulosa***

Pur con i limiti rappresentati da una letteratura prevalentemente caratterizzata da studi retrospettivi, non ci sono dati che supportano alcun tipo di chemioterapia adiuvante per le pazienti con tumore a cellule della granulosa al I stadio, in virtù della natura indolente di questa neoplasia e della buona prognosi, infatti è riportato che le pazienti con malattia allo stadio I sottoposte ad adeguate procedure di staging chirurgico presentano un rischio molto basso di recidiva (10).

Al contrario, dalla revisione della letteratura emerge che la chemioterapia adiuvante risulta vantaggiosa in termini di tempo libero da malattia negli stadi II-IV (11).

### ***Tumori a cellule di Sertoli-Leydig***

I dati disponibili che dimostrano il beneficio della chemioterapia nei tumori di Sertoli-Leydig sono molto scarni. Dalla revisione della letteratura, seppure con qualità dell'evidenza bassa, emerge che la chemioterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con tumori a cellule di Sertoli-Leydig stadio I G3 e stadi II-IV.

Un attento counseling circa il vantaggio della chemioterapia adiuvante deve essere proposto alla paziente in caso di tumori stadio I G2 o con elementi eterologhi, pattern retiforme ed elementi tubulo-anulari (rischio di recidiva 20%) (12).

### ***Altri tumori stromali***

Tre studi retrospettivi e con casistica scarna hanno riportato un rischio di recidiva maggiore del 50% nelle pazienti con tumori II-IV stadio; ciononostante uno studio retrospettivo osservazionale condotto su 145 donne con un follow-up di 25 anni non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza per l'utilizzo della chemioterapia adiuvante. Pertanto, sulla base di tali evidenze, un attento counseling circa l'incerto vantaggio della chemioterapia adiuvante deve essere effettuato alla paziente in caso di questi tumori molto rari (13-14).

### **Trattamento della malattia avanzata**

In caso di recidiva di malattia, anche ripetuta nel tempo, la chirurgia deve essere sempre considerata come prima opzione in quanto rappresenta il trattamento che si associa ai maggiori benefici.

La chemioterapia adiuvante alla chirurgia secondaria non dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con recidiva di tumori stromali completamente asportata e con minimo carico di malattia.

La chemioterapia è la terapia di scelta in pazienti con recidiva non operabile di malattia. Nelle pazienti candidate a chemioterapia i regimi più comunemente utilizzati nei tumori stromali sono il PEB (platino-etoposide-bleomicina) per 3-4 cicli, con percentuali di risposta riportate in letteratura tra il 60 e l'80% (13-14), e il carboplatino-paclitaxel per 6 cicli.

Recentemente sono stati presentati i dati di uno studio di fase II randomizzato volto a comparare il regime carboplatino-taxolo verso PEB come terapia adiuvante nelle pazienti con tumori stromali stadi IIA-IV e nelle recidive chemo-naive. Lo studio, condotto su 63 pazienti, non sembrerebbe mostrare una differenza statisticamente significativa in termini di PFS per il regime carboplatino-paclitaxel ma un miglior profilo di tossicità con una significativa riduzione degli eventi avversi di grado 3 (15).

Per la recidiva di malattia, il trattamento si basa sull'estrapolazione dei dati retrospettivi della terapia adiuvante, per cui i regimi proposti sono il PEB (sconsigliato nelle donne >40 anni per i problemi di tossicità) se la paziente è stata precedentemente sottoposta a carboplatino-paclitaxel o il regime carboplatino-paclitaxel se precedentemente sottoposta a PEB. Piccoli studi per lo più retrospettivi hanno riportato una discreta efficacia per doxorubicina, carboplatino-etoposide, cisplatino-vinblastina-bleomicina, ciclofosfamida-doxorubicina-cisplatino.

Studi sperimentali e piccole *case series* suggeriscono l'efficacia della terapia ormonale, come ad esempio i GnRH analoghi e gli inibitori dell'aromatasi, nei tumori a cellule della granulosa, ma i risultati sono alquanto contrastanti.

Non ci sono evidenze a favore dell'utilizzo della radioterapia, tuttavia 2 studi retrospettivi ne supportano il beneficio in casi selezionati (16-17).

### **Follow-up**

Le indicazioni circa le procedure da eseguire per il follow-up ed il loro timing derivano da evidenze retrospettive, revisioni della letteratura e opinioni di esperti e in letteratura non esistono trial prospettici randomizzati che indichino con precisione il timing dei controlli da eseguire, né le modalità diverse di follow-

up in relazione alla categoria di rischio. Pertanto, non esistono forti evidenze a sostegno di una strategia di sorveglianza post-trattamento rispetto ad un'altra per i tumori stromali e dei cordoni sessuali dell'ovaio.

I **marcatori sierici** il cui rialzo è stato osservato nei tumori a cellule della granulosa di tipo adulto sono:

- **Inibina A, inibina B**

L'inibina B sembra essere la forma predominante di inibina secreta dai tumori a cellule della granulosa e sembra essere un marker più accurato rispetto all'inibina A, sia in fase di diagnosi primaria sia in fase di identificazione delle recidive (18).

- **Estradiolo**

L'estradiolo è uno dei marcatori identificati in pazienti con tumore a cellule della granulosa. I tumori che derivano dalle cellule della granulosa e della teca, infatti, sono spesso iperestrogenici (19). Eppure, approssimativamente, il 30% di tali tumori non produce estradiolo, secernendo invece l'androstenedione (suo precursore di sintesi).

- **Ormone antimulleriano (AMH)**

Diversi studi hanno riportato livelli elevati di AMH sierico in pazienti con tumori a cellule della granulosa, con sensibilità tra 76 e 100%, e tassi di positività del marcatore simili alla diagnosi ed alla recidiva di malattia. Pertanto, l'AMH è stato suggerito come marcatore dalle performance migliori rispetto all'inibina B, e il dosaggio combinato dei due marcatori sembra avere performance migliori in termini di identificazione delle recidive rispetto al dosaggio della sola inibina B (20). Anche per l'AMH, tuttavia, non è stato ancora individuato un chiaro cut-off di normalità nella donna in premenopausa.

- **CA 125**

I livelli sierici di CA 125 sono risultati elevati nel 13-33% delle pazienti con recidiva di tumore a cellule della granulosa di tipo adulto e nel 45% delle pazienti con recidiva di tumore a cellule della granulosa di tipo giovanile (21).

Le **sedi di ricorrenza** più comuni di malattia sono l'alto addome (55-70%) e la pelvi (30-45%). Altre sedi di recidiva descritte comprendono il retroperitoneo, i linfonodi inguinali, mediastinici o paraortici, la parete addominale e l'osso.

Anche per quanto riguarda il **tempo medio di recidiva**, c'è molta disparità tra i diversi istotipi. Mentre i tumori della granulosa di tipo giovanile e i tumori di Sertoli-Leydig tendono a recidivare precocemente, i tumori a cellule della granulosa di tipo adulto possono recidivare a distanza di tempo dal trattamento primario: la mediana di insorgenza della recidiva è di 7 anni, ma sono stati riportati casi di ripresa di malattia anche a più di 30 anni dalla diagnosi iniziale (22).

Nel tentativo di recepire e riunire le indicazioni più recenti, il follow-up dei tumori ovarici sex-cord e stromali potrebbe prevedere ciò su cui concordano le maggiori linee guida internazionali, che indicano come procedure di follow-up raccomandate:

- anamnesi ed esame clinico approfondito;
- dosaggio dei marker tumorali che risultavano elevati alla diagnosi (ad es. inibina B, AMH).

La cadenza suggerita di tali controlli è la seguente:

- ogni 4 mesi per i primi 2 anni;
- ogni 6 mesi dal terzo anno in poi.

Considerata la tendenza alla recidiva tardiva anche per le pazienti in stadio iniziale, si suggerisce di proseguire i controlli semestrali per lungo tempo.

Per quanto riguarda gli esami strumentali, invece, non ci sono evidenze che sostengano l'utilità dell'utilizzo routinario di tecniche di imaging. Visto l'impatto della chirurgia nel trattamento della recidiva gli esperti concordano nel raccomandare il ricorso a TAC o RMN tempestivamente in caso di sospetto clinico e/o biochimico di recidiva di malattia e almeno una volta all'anno anche in assenza di sospetto. È consigliata inoltre l'effettuazione di un'ecografia pelvica di controllo ogni 6 mesi nelle pazienti sottoposte a chirurgia fertility-sparing. L'utilizzo della PET nel follow-up di queste neoplasie non è invece raccomandato.

I tumori a cellule della granulosa e gli altri tumori dello stroma e dei cordoni sessuali sono considerati neoplasie ormono-dipendenti, pertanto si suggerisce di evitare la prescrizione di HRT in pazienti precedentemente trattate per una di queste neoplasie, come riportato sia dalle linee guida ESMO del 2018 sia dal più recente

*position statement paper* sottoscritto dalla European Menopause and Andropause Society (EMAS) e dalla International Gynecologic Cancer Society (23).

## Bibliografia

1. Schultz KAP, Harris AK, Schneider DT, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors. *J Oncol Pract.* 2016; 12:940-6.
2. Haroon S, Zia A, Idrees R, et al. Clinicopathological spectrum of ovarian sex cord-stromal tumors; 20 years' retrospective study in a developing country. *J Ovarian Res.* 2013; 6:87.
3. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology.* 2018; 50:5-15.
4. Tak JY, Chong GO, Park JY, et al. Adult granulosa cell tumor presenting with massive ascites, elevated CA-125 level, and low 18 F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography/ computed tomography. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58:423-6.
5. Färkkilä A, McConechy MK, Yang W, et al. FOXL2 402C>G mutation can be identified in the circulating tumor DNA of patients with adult-type granulosa cell tumor. *J Mol Diagn.* 2017; 19:126-36.
6. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology.* 2018; 50:5-15.
7. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary - An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007; 104(2):396-400.
8. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: Results from the MITO-9 study. *Gynecol Oncol.* 2019; 154:323-7.
9. Bergamini A, Ferrandina G, Candiani M, et al. Laparoscopic surgery in the treatment of stage I adult granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44:766-70.
10. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr., Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980; 55:231-8.
11. 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; 143:276-80.
12. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* 2012; 125:673-6.
13. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999; 72:131-7.
14. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2005; 97:489-96.
15. Brown J, Miller A, Moxley K, et al. Results of a randomized phase II trial of paclitaxel and carboplatin versus bleomycin, etoposide and cisplatin for newly diagnosed and recurrent chemo-naïve stromal ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30(Suppl 3):A125.
16. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, et al. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999; 73:35-41.
17. Kumar PP, Good RR, Linder J. Complete response of granulosa cell tumor metastatic to liver after hepatic irradiation: a case report. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:95S-8S.
18. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007; 105:365-72.
19. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a comprehensive review and update for radiologists. *Diagn Interv Radiol.* 2015; 21:277-86.
20. Färkkilä A, Koskela S, Bryk S, et al. The clinical utility of serum anti-Müllerian hormone in the follow-up of ovarian adult-type granulosa cell tumors-A comparative study with inhibin B. *Int J Cancer.* 2015; 137:1661-71.
21. Lee IH, Choi CH, Hong DG, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011; 22:188-95.
22. Ud Din N, Kayani N. Recurrence of adult granulosa cell tumor of the ovary: experience at a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol.* 2014; 18:125-8.
23. Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas.* 2020; 134:56-61.

## 13 Tumori a cellule germinali

### Anatomia patologica

Rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dalle cellule germinali. Le forme maligne sono molto rare e costituiscono il 2% dei tumori ovarici. La maggior parte insorge in età pediatrica o nei giovani adulti.

### Classificazione

In base all'istogenesi si possono dividere in due grandi gruppi:

- *Tumori derivanti da cellule germinali immature*
    - Disgerminoma
    - Carcinoma embrionale
    - Coriocarcinoma
    - Tumore del sacco vitellino
    - Teratoma immaturo
  - *Tumori derivanti da cellule germinali mature*
    - Teratomi maturi
    - Struma ovari
- a. Disgerminomi. Rappresentano il 50% dei tumori primitivi maligni a cellule germinali e costituiscono l'1% di tutti i tumori ovarici. Il picco di incidenza si verifica tra i 15 e i 30 anni (età media 19 anni). Le manifestazioni cliniche più comuni sono rappresentate da dolore addominale dovuto a una massa pelvica in rapido accrescimento e da un incremento della LDH sierica. Un terzo delle pazienti si presenta alla diagnosi con stadio avanzato di malattia, caratterizzato da diffusione della neoplasia ai tessuti extra-ovarici (tube, peritoneo o linfonodi pelvici). La sopravvivenza a 5 anni è del 75-90% circa anche nei casi con stadio avanzato di malattia o con recidive locali, data l'elevata chemiosensibilità della malattia (1).
- b. Tumore del sacco vitellino. Rappresenta il 20% dei tumori primitivi maligni a cellule germinali e si manifesta prevalentemente nella seconda e terza decade di vita (età media 16-19 anni). Le manifestazioni cliniche più comuni sono rappresentate da dolore addominale e dall'incremento dell'AFP sierica; valori

elevati di questo marcatore sono infatti molto suggestivi per la diagnosi. Lo stadio avanzato di malattia, la presenza di neoplasia residua dopo chirurgia cito-riduttiva e la presenza di metastasi epatiche sono fattori prognostici avversi (1).

- c. Carcinoma embrionario. Rappresenta l'1% dei tumori primitivi ovarici a cellule germinali. Le forme pure sono estremamente rare, mentre frequentemente si riscontrano nel contesto dei tumori misti a cellule germinali (teratoma immaturo).
- d. Coriocarcinoma non gestazionale. Si tratta di un tumore estremamente raro in forma pura (<1% dei tumori ovarici germinali) che frequentemente si riscontra come parte di un tumore misto a cellule germinali. Insorge prevalentemente in età pediatrica e nei giovani adulti. Si manifesta come una massa ovarica che causa dolore pelvico e in rari casi può configurare un quadro di emoperitoneo. I livelli sierici di gonadotropina corionica (hCG) sono elevati.
- e. Teratoma ovarico immaturo. Il teratoma immaturo rappresenta il 2% dei tumori ovarici in età adulta; al contrario, nelle prime due decadi di vita, i teratomi immaturi costituiscono dal 10% al 20% di tutti i tumori ovarici. Si presentano usualmente come una massa addomino-pelvica palpabile associata ad un leggero incremento dei livelli sierici di AFP. Circa un terzo delle pazienti presenta già alla diagnosi diffusione extra-ovarica sotto forma di impianti peritoneali.

I teratomi immaturi, primitivi o metastatici, devono essere graduati (G1, G2-G3) sulla base della quantità di tessuto neuroepiteliale immaturo osservato.

La prognosi di queste neoplasie è eccellente se il tumore è completamente escisso. In alcuni casi è presente una crescita esuberante di tessuto teratomatoso maturo in pelvi e addome, specie dopo precedente chemioterapia: questa condizione è nota come “growing teratoma syndrome”.

- f. Tumori misti a cellule germinali. Sono neoplasie caratterizzate dalla presenza di due o più componenti neoplastiche a cellule germinali. La maggior parte di queste neoplasie è rappresentata da un teratoma maturo o immaturo associato ad almeno un'altra neoplasia primitiva germinale (tumore del sacco vitellino, carcinoma embrionale, coriocarcinoma).

## **Terapia chirurgica**

### ***Chirurgia stadi iniziali***

I tumori germinali (Germ-Cell Tumors, GCT) sono generalmente diagnosticati in età fertile con circa il 70% dei casi diagnosticati tra i 10 e i 30 anni di età e spesso (60-70%) in uno stadio iniziale (2).

Principi di una stadiazione chirurgica negli stadi iniziali di GCT prevedono (2-4):

- Eseguire sempre un trattamento conservativo.
- Non sterilizzare la paziente sulla base dell'esame istologico estemporaneo. Eseguire un'adeguata valutazione del peritoneo e del retroperitoneo.
- Ottenere liquido libero/ascite/lavaggio per esame citologico.
- Asportare l'annessò malato. Se è presente un tumore cistico controlaterale, eseguire cistectomia (è quasi sempre un teratoma maturo).
- Non biopsiare l'annessò controlaterale se macroscopicamente indenne.
- Eseguire adeguato staging peritoneale con biopsia omentale e biopsie peritoneali multiple (3).
- La dissezione linfonodale completa delle stazioni pelviche e aortiche può essere omessa qualora non modifichi l'indicazione o meno a trattamento adiuvante (2, 4).
- Asportare qualsiasi lesione sospetta in sede peritoneale/linfonodale, con attenzione a non compromettere la fertilità (3).

### ***Chirurgia stadi avanzati***

Lo scopo primario della chirurgia è la rimozione di tutta la malattia visibile, in modo da ottenere una chirurgia completa con tumore residuo assente. Rispetto ai tumori epiteliali, l'approccio conservativo deve essere sempre offerto alla paziente, vista l'elevata chemiosensibilità della malattia (2, 4).

Una chirurgia di debulking prevede:

- Asportazione della lesione tumorale primitiva (annessò).
- Asportazione di tutta la malattia addominale macroscopicamente visibile. Asportazione di linfonodi bulky pelvici e aortici.

Tenendo in considerazione che i GCT sono tumori estremamente chemiosensibili, una chirurgia completa non è indicata in situazioni in cui:

- La chirurgia preveda la sterilizzazione della paziente. La chirurgia conservativa deve essere sempre offerta, anche in caso questo comporti la presenza di residuo di malattia al termine dell'intervento. Il rischio di complicanze e quello di ritardo dell'inizio della chemioterapia superano i benefici della chirurgia stessa (2-3).

In caso di persistenza di malattia reseccabile dopo chemioterapia, ogni lesione sospetta deve essere rimossa chirurgicamente, soprattutto in pazienti con lesioni sospette post-chemioterapia per una diagnosi di teratoma immaturo, per escludere ed eventualmente trattare la "growing teratoma syndrome".

### ***Trattamento chirurgico delle recidive***

Il trattamento chirurgico delle recidive di GCT rimane estremamente controverso. Infatti, a differenza dei GCT nel maschio, la recidiva ha una prognosi estremamente sfavorevole.

L'approccio chirurgico deve essere sempre personalizzato e prendere in considerazione:

- Sede/i di recidiva.
- Recidiva isolata/multipla/quadro di carcinosi.
- Numero di linee chemioterapiche precedentemente eseguite.
- Intervallo libero dal trattamento.
- Palliazione di sintomi.

### **Terapia medica**

Il trattamento chemioterapico dei tumori germinali rappresenta ad oggi uno dei maggiori successi dell'oncologia moderna. L'introduzione di schemi chemioterapici contenenti cisplatino all'inizio degli anni '80 ha modificato drasticamente la prognosi. Lo schema BEP (cisplatino, bleomicina, etoposide) è oggi considerato il trattamento standard dei tumori germinali dell'ovaio. Il tasso di guarigione è superiore al 90% per gli stadi precoci ed è di circa il 75% per gli stadi avanzati.

Il numero ideale di cicli chemioterapici nel trattamento dei tumori germinali dell'ovaio non è ancora stato stabilito, generalmente varia da 3 a 6. Negli stadi iniziali ben stadiati di forme non disgerminomatose, è indicato sottoporre le pazienti ad un trattamento adiuvante con 3 cicli di BEP.

Per le pazienti affette da disgerminoma sono consigliati 3/5 cicli di PEB (non più di 4 con bleomicina per la cumulativa tossicità polmonare) in caso di malattia avanzata. In caso di controindicazione all'utilizzo del cisplatino, il carboplatino può rappresentare un'opzione terapeutica valida. Nelle forme a più alto rischio, soprattutto nel tumore del seno endodermico, il PEB dovrebbe essere utilizzato a dosaggio standard. Una riduzione di bleomicina superiore al 25% e dell'etoposide superiore al 50% è stata associata ad un peggioramento della sopravvivenza a 5 anni in confronto a BEP somministrato a dosaggio standard (89,4% vs 100% e 62,5% vs 96,9%, rispettivamente).

Il trattamento chemioterapico adiuvante, dopo chirurgia primaria, è stato per anni considerato lo standard terapeutico nel trattamento dei tumori germinali sia negli stadi iniziali sia nelle forme avanzate, ad eccezione del disgerminoma stadio IA e del teratoma immaturo stadio IA G1. Se il trattamento chemioterapico rimane essenziale nel trattamento della malattia superiore allo stadio I, negli stadi iniziali si sta considerando la possibilità di istituire un programma di sorveglianza come alternativa al trattamento adiuvante in alcuni istotipi di tumori germinali e di riservare la chemioterapia solo in caso di recidiva di malattia. Vari studi retrospettivi pubblicati in questi anni hanno indagato il ruolo dei programmi di sorveglianza nelle pazienti affette da tumore germinale dell'ovaio al primo stadio sottoposte ad adeguata stadiazione chirurgica completa. I dati emersi hanno dimostrato che in questo set di pazienti la sorveglianza rappresenta una valida alternativa (5-7). Le pazienti che recidivano devono ricevere un trattamento sistemico. Per le donne che non hanno ricevuto un trattamento adiuvante lo schema PEB rimane lo schema standard. Nelle pazienti che sviluppano una recidiva dopo almeno 4-6 settimane da un trattamento di prima linea a base di platino è possibile riutilizzare schemi polichemioterapici contenenti il cisplatino. Il trattamento più utilizzato è il TIP (cisplatino, ifosfamide e taxolo). Un'altra combinazione che può essere proposta prevede l'utilizzo di vinblastina, ifosfamide e cisplatino (VeIP). Le pazienti platino-resistenti possono utilizzare schemi contenenti gemcitabina e taxolo. La chemioterapia ad alte dosi rappresenta un'alternativa terapeutica. Risposte sono state evidenziate sia nelle pazienti resistenti/refrattarie al cisplatino (7), sia nelle pazienti con tumori sensibili al platino. In particolare,

la terapia ad alte dosi si è rivelata utile come terapia di seconda linea nelle pazienti affette da tumore del sacco vitellino in recidiva.

**Quesito 10.** Nelle pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I (P) è raccomandabile un trattamento adiuvante (I) rispetto al non trattamento (C), in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e tollerabilità (O)?

Le evidenze di riferimento per questo quesito (vedi Appendice 1) sono rappresentate da:

1. Studio retrospettivo a braccio singolo condotto da Wang et al. (3) su un campione di 75 pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I sottoposte a chirurgia primaria avente come obiettivo la valutazione della possibilità di utilizzare un programma di sorveglianza post-operatoria invece di un trattamento adiuvante con PEB.

Rispetto agli outcome di beneficio lo studio ha evidenziato:

- nessun vantaggio in termini di DFS a favore delle pazienti sottoposte a chemioterapia: il tasso di recidiva era di 3,9% nelle pazienti chemiotratte vs 8,3% in quelle sottoposte a sorveglianza ( $p=0,46$ ) Lo studio suggerisce che la chemioterapia adiuvante nei teratomi immaturi può essere omessa.

2. Studio multicentrico retrospettivo condotto da Bergamini et al. (4) su un campione di 108 pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I sottoposte a chirurgia primaria avente come obiettivo la valutazione della possibilità di utilizzare un programma di sorveglianza post-operatoria invece di un trattamento adiuvante con PEB.

Rispetto agli outcome di beneficio lo studio ha evidenziato:

- nessun vantaggio in termini di DFS a favore delle pazienti sottoposte a chemioterapia: il tasso di recidiva era di 7,4% nelle pazienti chemiotratte vs 11,1% in quelle sottoposte a sorveglianza ( $p=0,72$ ). Lo studio suggerisce che la chemioterapia adiuvante nei teratomi immaturi può essere omessa.

3. Studio multicentrico retrospettivo condotto da Derquin et al. (5) su un campione di 147 pazienti affette da tumori germinali allo stadio I sottoposte a chirurgia primaria avente come obiettivo la valutazione della possibilità di utilizzare un programma di sorveglianza post-operatoria invece di un trattamento adiuvante con PEB.

Rispetto agli outcome di beneficio lo studio ha evidenziato:

- una DFS a 5 anni del 54% nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia e del 94% in quelle trattate. Nessuna differenza in termini di overall survival (96,3% vs 97% rispettivamente). Lo stadio FIGO, la stadiazione completa e il valore di alfa-fetoproteina post-operatoria erano i fattori di prognosi correlati

alla sopravvivenza. Lo studio suggerisce che la chemioterapia adiuvante può essere omessa nelle pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica adeguata.

4. Studio multicentrico retrospettivo condotto da Mangili et al. (3) su un campione di 144 pazienti affette da tumori germinali allo stadio I sottoposte a chirurgia primaria avente come obiettivo la valutazione della possibilità di utilizzare un programma di sorveglianza post-operatoria invece di un trattamento adiuvante con PEB.

Rispetto agli outcome di beneficio lo studio ha evidenziato:

- nessun vantaggio in termini OS nelle pazienti sottoposte a chemioterapia verso le pazienti inserite in un programma di sorveglianza (93,8% vs 94 a 5 anni).

5. Studio retrospettivo del National Cancer Database condotto da Nasioudis et al. (6) su un campione di 272 pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I A-B G2-3 sottoposte a chirurgia primaria avente come obiettivo la valutazione della possibilità di utilizzare un programma di sorveglianza post-operatoria invece di un trattamento adiuvante chemioterapico.

Rispetto agli outcome di beneficio lo studio ha evidenziato:

- nessun vantaggio in termini di OS nelle pazienti sottoposte a chemioterapia verso le pazienti inserite in un programma di sorveglianza (97,3% vs 95% a 5 anni).

Rispetto agli outcome di danno, data la natura retrospettiva degli studi non è stata riportata un'accurata raccolta della tossicità da chemioterapia, ma non esistono dubbi che evitare una chemioterapia non possa che tradursi in un vantaggio in termini di tossicità per le pazienti.

**Limiti:** La qualità dell'evidenza è da considerarsi MOLTO BASSA, dato il disegno retrospettivo delle evidenze considerate (rischio di *selection*, *detection* e *performance bias* molto serio) e l'incertezza legata all'entità degli outcome di danno.

**Bilancio beneficio/danno:** Vi è una sostanziale incertezza nel rapporto tra benefici e danni, soprattutto legata alla modesta entità del beneficio in termini di sopravvivenza globale e alle insufficienti evidenze riguardo alla tossicità dei trattamenti erogati.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nelle pazienti con teratoma immaturo al I stadio con staging addominale completo la chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione quando sia possibile un follow-up intensivo	Condizionata a sfavore
<b>COI:</b> Domenica Lorusso non ha partecipato alla votazione in quanto co-autore del lavoro di cui alla voce 1		

## Bibliografia

1. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29:iv1-iv18.
2. 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.* 2017; 28:333-8.
3. Wang D, Zhu S, Jia C, et al. Role of staging surgery and adjuvant chemotherapy in adult patients with apparent stage I pure immature ovarian teratoma after fertility-sparing surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2020; 30:664-9.
4. Bergamini A, Sarwar N, Ferrandina G, et al. Can we replace adjuvant chemotherapy with surveillance for stage IA-C immature ovarian teratomas of any grade? An international multicenter analysis. *Eur J Cancer.* 2020; 137:136-43.
5. Derquin F, Floquet A, Hardy-Bessard AC, et al. Need for risk-adapted therapy for malignant ovarian germ cell tumors: A large multicenter analysis of germ cell tumors' patients from French TMRG network. *Gynecol Oncol.* 2020; 158:666-72.
6. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, et al. Surveillance only for high-risk FIGO stage IA/IB malignant ovarian germ cell tumors: Results from a National Cancer Database. *Am J Clin Oncol.* 2021; 44(5):195-9.
7. De Giorgi U, Casadei C, Bergamini A, et al. Therapeutic challenges for cisplatin-resistant ovarian germ cell tumors. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10):1584.

## 14 Il ruolo della radioterapia nel tumore dell'ovaio

Nella malattia ovarica la radioterapia trova indicazione, così come tradizionalmente in altre patologie oncologiche, nell'ambito della palliazione di sintomi quali dolore, sanguinamento, dispnea per impegno mediastinico. Precedenti esperienze di pan-irradiazione dell'addome con dosi totali di circa 30 Gy sono state abbandonate per la scarsa efficacia ma soprattutto per l'elevata tossicità.

Negli ultimi anni l'evoluzione tecnologica in radioterapia ha portato allo sviluppo di tecniche avanzate in grado di modulare la dose a beneficio del volume target con netta riduzione della tossicità agli organi circostanti (IMRT); tra queste la radioterapia stereotassica (SRT), un trattamento erogato in poche frazioni (1, 3, 5 generalmente) e somministrato con alta dose per frazione (da 8 a 25 Gy). La SRT è adeguata per il trattamento di lesioni di piccole dimensioni e le prime esperienze sono state condotte su secondarismi cerebrali, successivamente anche sulle lesioni viscerali e linfonodali extracraniche (1).

Le caratteristiche non invasive della tecnica e gli ottimi risultati delle esperienze in pazienti oligometastatici affetti da varie patologie oncologiche hanno condotto alla sua applicazione anche nelle malattie ginecologiche.

Un recente studio retrospettivo su 83 pazienti affette da malattia ovarica oligometastatica trattate con SRT ha dimostrato elevato controllo locale, maggiore risposta delle lesioni linfonodali rispetto a quelle viscerali, ritardo della ripresa di chemioterapia di 7,4 mesi nel 52% dei casi e di 1 anno nel 28%. Nessuna differenza è emersa nei diversi tipi istologici. Inoltre lo studio ha dimostrato un basso profilo di tossicità acuta e tardiva, con bassa incidenza di tossicità di grado 1-2 e nessun grado 3-4 (1).

Un ulteriore studio collaborativo retrospettivo multicentrico, attualmente il più grande, eseguito su 261 pazienti ha confermato un elevato controllo locale di malattia ed il basso tasso di tossicità acuta e tardiva (2). Lo studio ha dimostrato la maggiore probabilità di risposta completa per target di dimensioni inferiori ai 18 cm<sup>3</sup> e confermato il dato della migliore risposta della malattia linfonodale rispetto a quella viscerale.

Non esistono attualmente studi randomizzati di confronto con chemioterapia e/o chirurgia sul trattamento della recidiva oligometastatica di malattia.

---

**Bibliografia**

1. Lazzari R, Ronchi S, Gandini S, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic ovarian cancer: a step toward a drug holiday. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 101(3):650-60.
2. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1 Study): a collaboration of MITO, AIRO GYN, and MaNGO Groups. *Oncologist.* 2020; 25:e311-e320.

## 15 Cure palliative

Nelle pazienti con carcinoma avanzato/metastatico dell'ovaio, l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico è di norma presa in considerazione rispetto al solo "*practice model*". Tale raccomandazione a favore, sebbene con un basso livello di evidenza oggi presente in letteratura, è condivisa da tutto il gruppo di lavoro.



**Appendice 1:  
Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi**



Q1. Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria (P), la linfadenectomia sistematica (I) è raccomandabile rispetto alla non linfadenectomia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract]))) AND ("Lymph Node Excision"[Mesh] OR "lymph node excision\*"[Title/Abstract] OR "Lymphadenectomy"[Title/Abstract] OR "Lymphadenectomies"[Title/Abstract] OR "Lymph Node Dissection"[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results:193

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw  
#2 'lymph node dissection'/exp/mj OR 'lymph node excision\*':ti,ab,kw OR 'lymphadenectomy':ti,ab,kw OR 'lymphadenectomies':ti,ab,kw OR 'lymph node dissection':ti,ab,kw  
#3 #1 AND #2 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 30

Q2. Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato, stadio IIIC-IV (P) la chirurgia primaria (I) è raccomandabile rispetto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract]))) AND (stage IIIC or IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III/IV"[Title/Abstract]))

Results:603

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw  
#2 'stage iiic or iv':ti,ab,kw OR 'advanced':ti,ab,kw OR 'stage iii/iv':ti,ab,kw  
#3 #1 AND #2 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 785

Q3. Nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio (P) la chirurgia citoreduttiva seguita da chemioterapia (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS e complicanze (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR ("secondary cytoreductive surgery"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgical"[Title/Abstract] OR "Debunking Surgical"[Title/Abstract] OR "surgical cytoreduction"[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results:357

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw  
 #2 'cytoreductive surgery'/exp OR 'secondary cytoreductive surgery':ti,ab,kw OR 'cytoreductive surgical':ti,ab,kw OR 'debunking surgical':ti,ab,kw OR 'surgical cytoreduction':ti,ab,kw  
 #3 #1 AND #2 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 89

Q4. Nelle pazienti con tumore ovarico stadio FIGO IIIB-IV (P) la somministrazione di bevacizumab in combinazione e mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (avastin[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results:301

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw

#2 'bevacizumab'/exp/mj OR 'avastin'/mj

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 97

Q5. Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV (P) è raccomandabile la somministrazione di una ormonoterapia di mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) rispetto al non mantenimento (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND ("Hormonal maintenance therap\*"[Title/Abstract] OR "Hormonal therap\*"[Title/Abstract])) AND (("platinum-based chemotherapy"[Title/Abstract] OR "platinum chemotherapy"[Title/Abstract]) AND ("cytoreductive surgery"[Title/Abstract]))

Results: 3

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw

#2 'hormonal maintenance therap\*':ti,ab,kw OR 'hormonal therap\*':ti,ab,kw AND 'platinum-based chemotherapy':ti,ab,kw OR 'platinum chemotherapy':ti,ab,kw AND 'cytoreductive surgery':ti,ab,kw

#3 #1 AND #2

Results: 26

Q6. Nelle pazienti BRCA mutate con tumore ovarico sieroso ed endometrioidi di alto grado stadio FIGO III-IV (P) la terapia di mantenimento con olaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND (("olaparib"[Supplementary Concept]) OR (olaparib[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 231

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw

#2 'olaparib'/mj OR 'olaparib'

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 72

Q7. Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioides di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio la terapia di mantenimento con niraparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND (Niraparib[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) Results:123

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw

#2 'niraparib'/mj OR niraparib

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 43

Q8. Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioides di alto grado stadio FIGO III-IV (P) con il deficit della ricombinazione omologa (HRD) la terapia di mantenimento con olparib bevacizumab al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino e bevacizumab (I) è raccomandabile rispetto al mantenimento con solo bevacizumab (C) in termini di PFS, sopravvivenza globale (OS), tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita e tollerabilità?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (avastin[Title/Abstract])) ) AND (((("olaparib" [Supplementary Concept]) OR (olaparib[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 31

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw  
#2 ('bevacizumab'/exp/mj OR 'avastin'/mj) AND ('olaparib'/mj OR 'olaparib')  
#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 12

Q9. Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso, endometriode, a cellule chiare ed epiteliale misto di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio la terapia di mantenimento con rucaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

((((((((((((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR 'Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm\*'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer\*'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer\*'[Title/Abstract] OR "ovarian epithelial cancer"[Title/Abstract])))))) AND ((rucaparib[Title/Abstract] OR rubraca[Title/Abstract]) OR ("rucaparib" [Supplementary Concept])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 80

Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'ovary tumor'/exp OR 'ovarian neoplasm':ti,ab,kw OR 'ovary neoplasm\*':ti,ab,kw OR 'ovary cancer\*':ti,ab,kw OR 'ovarian cancer\*':ti,ab,kw

#2 'rucaparib'/exp/mj OR 'rucaparib' OR rubraca:ti,ab

#3 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 65

Q10. Nelle pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I (P) è raccomandabile un trattamento adiuvante (I) rispetto al non trattamento (C), in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e tollerabilità (O)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to maggio 2025)

("immature ovarian teratoma"[Title/Abstract]) AND ("Adjuvant chemotherapy"[Title/Abstract])

Results: 8

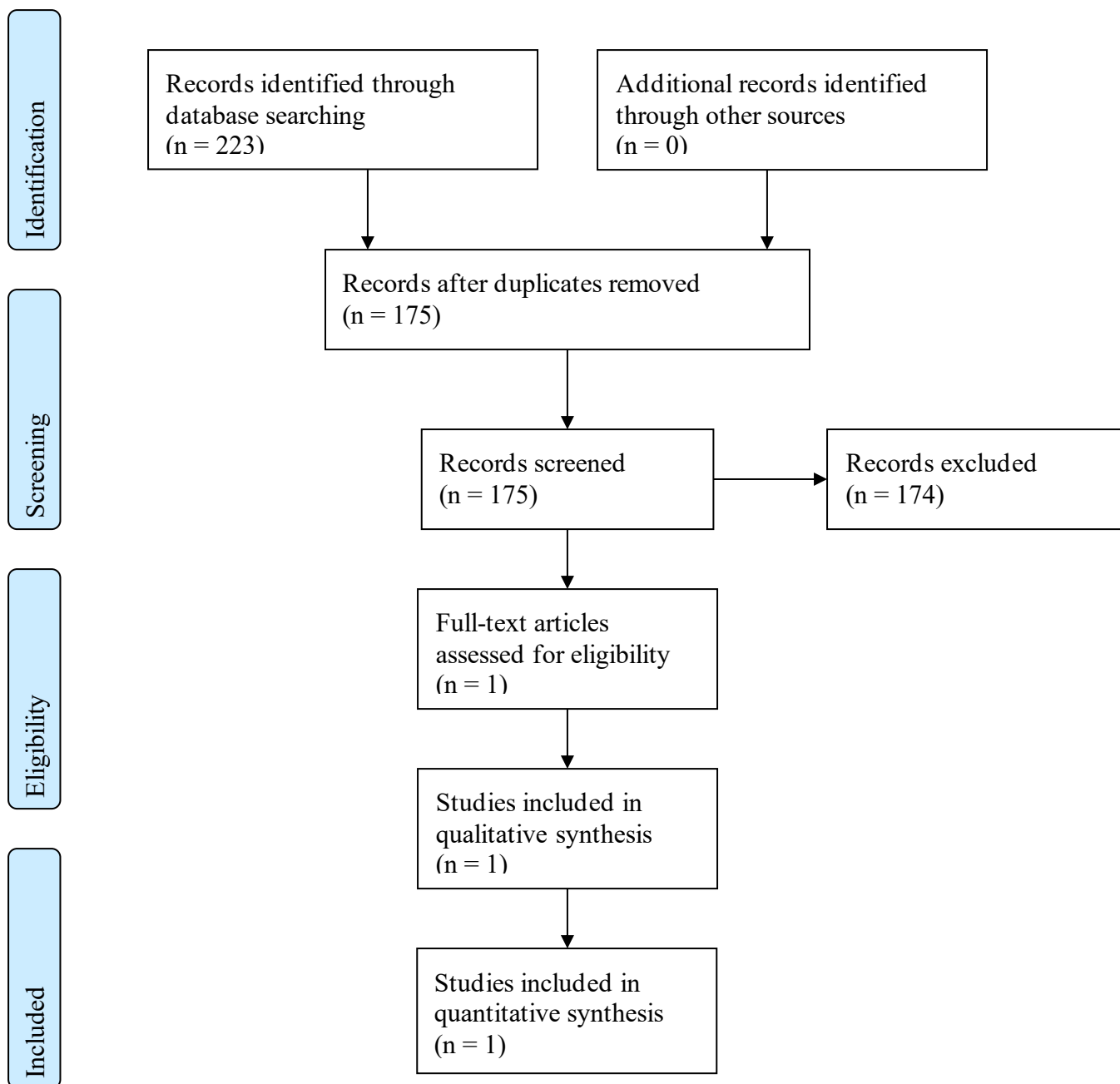
Embase (1974 to maggio 2025)

#1 'immature ovarian teratoma':ti,ab,kw AND 'adjuvant chemotherapy':ti,ab,kw

Results: 15

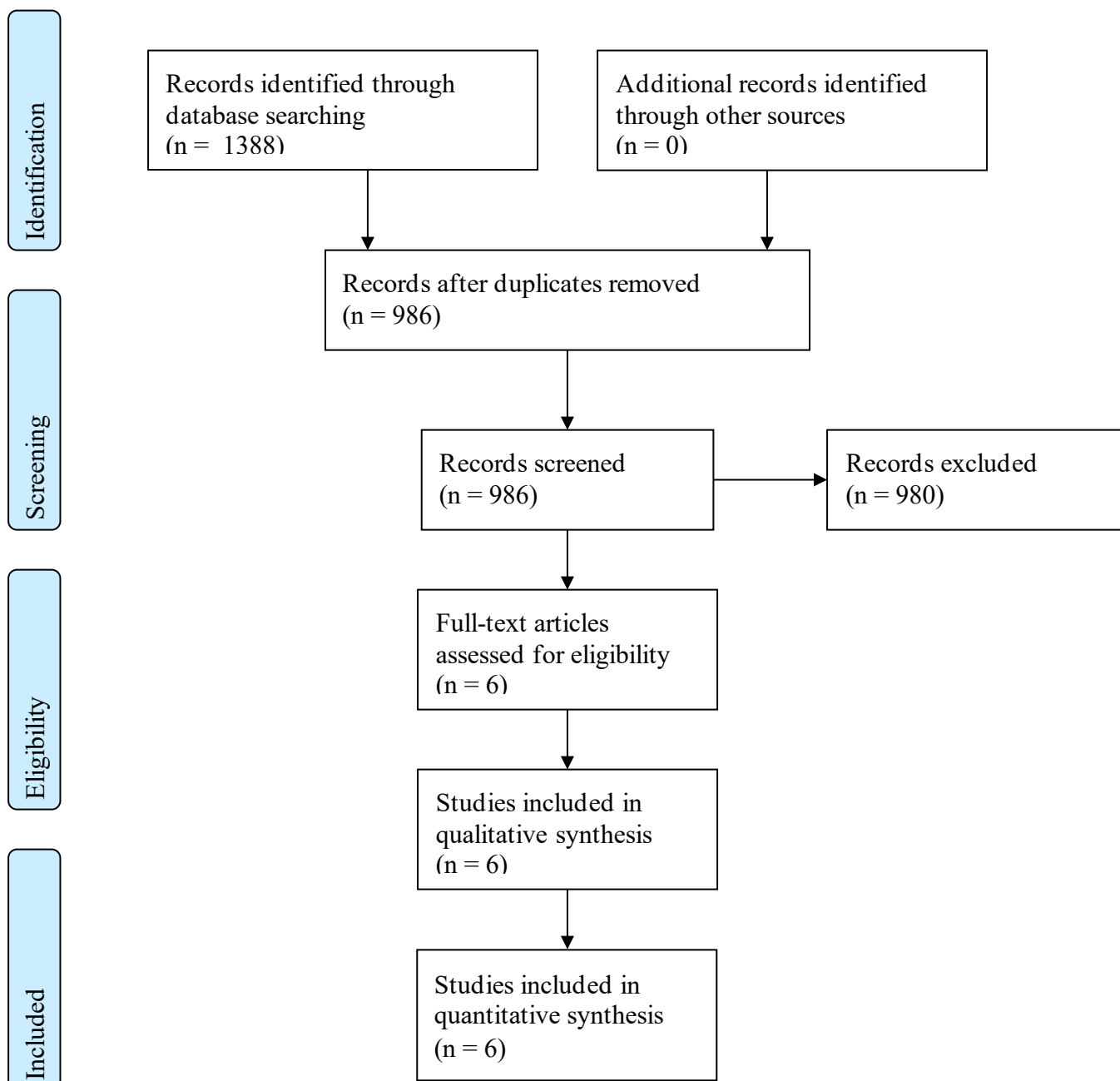


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato sottoposte a resezione macroscopica completa e con linfonodi negativi all'imaging e alla valutazione intraoperatoria (P), la linfadenectomia sistematica (I) è raccomandabile rispetto alla non linfadenectomia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?



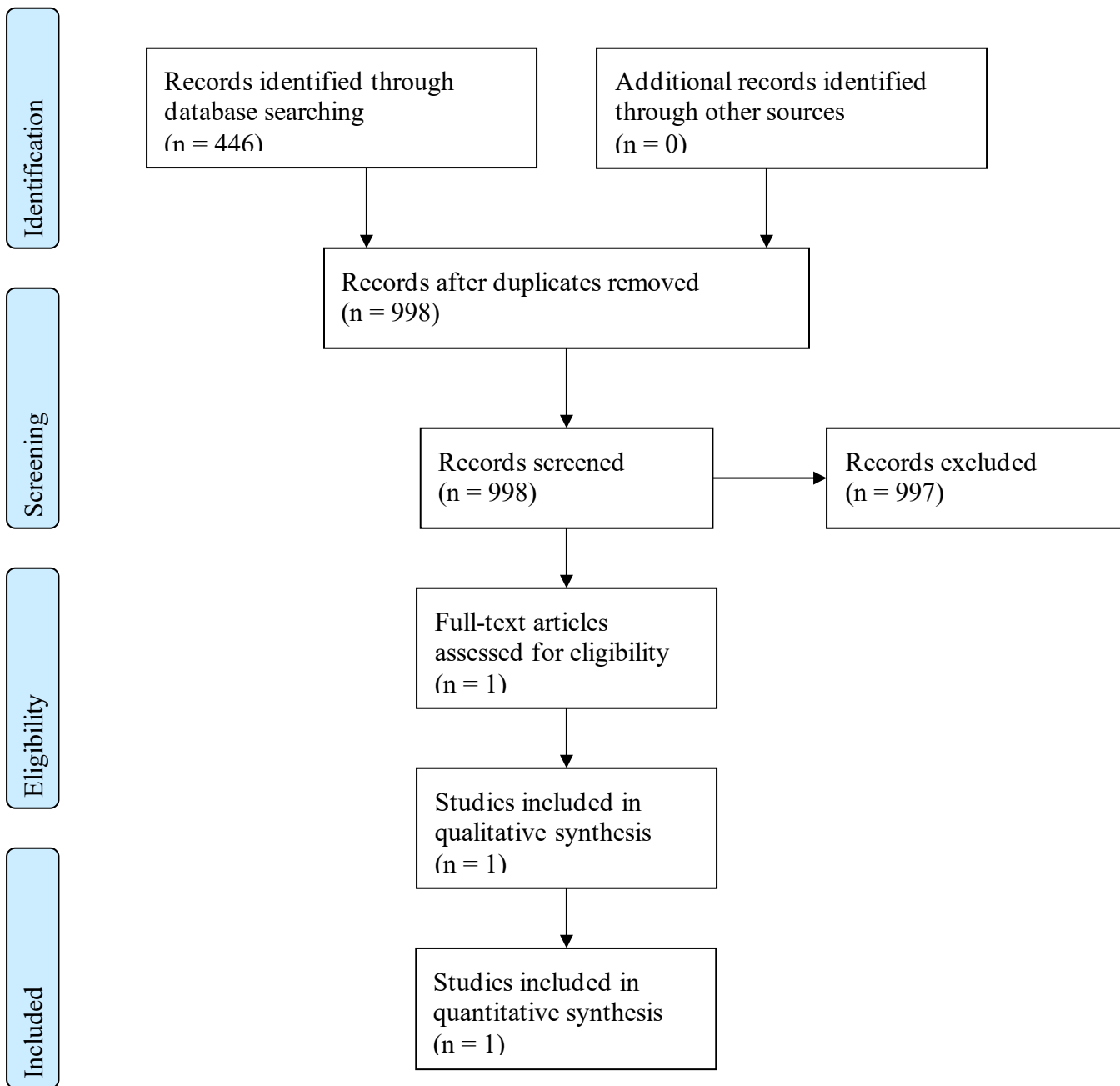


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio avanzato, stadio IIIC-IV (P) la chirurgia primaria (I) è raccomandabile rispetto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS, qualità di vita e complicanze (O)?



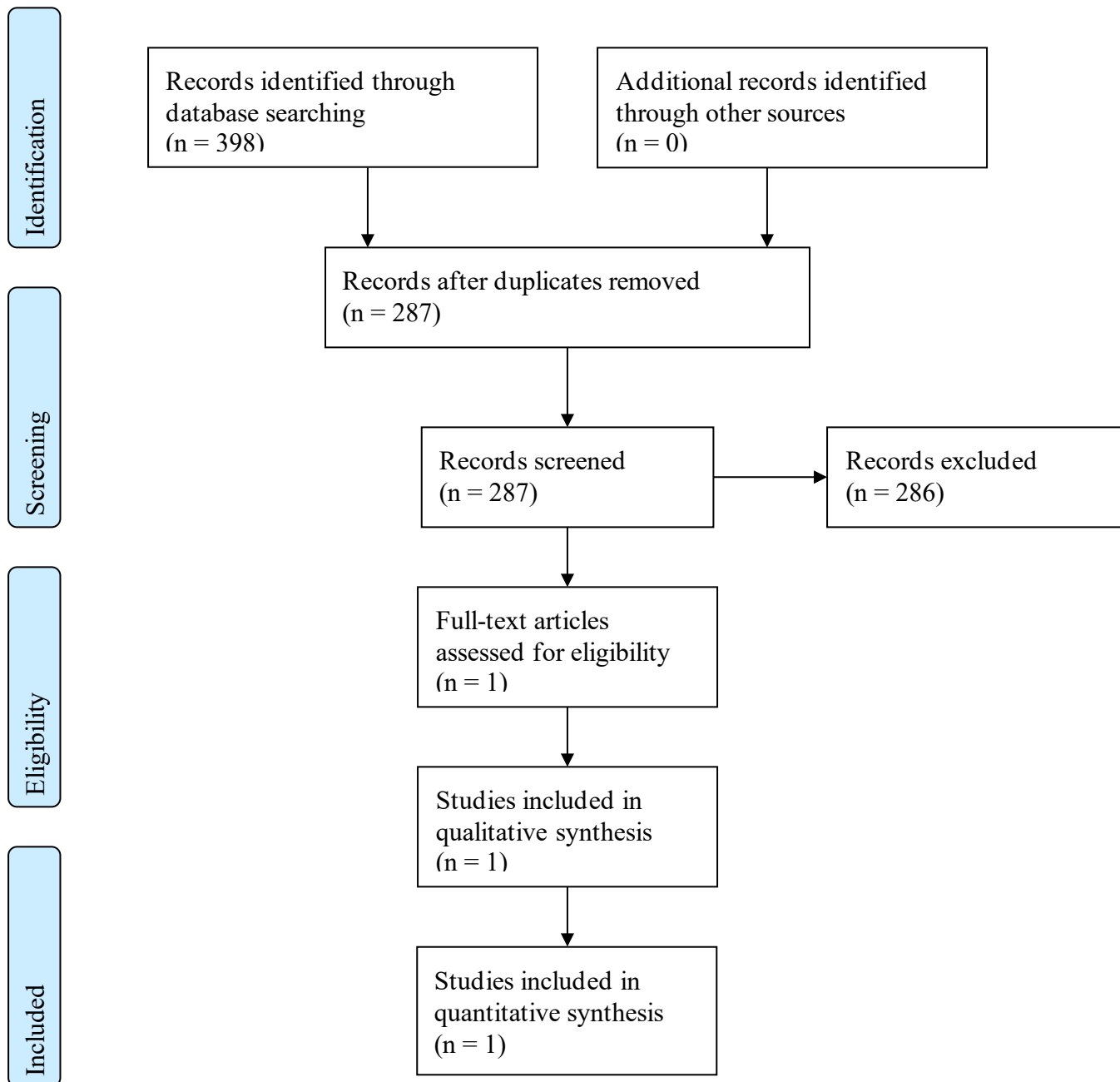


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma epiteliale dell'ovaio (P) la chirurgia citoriduttiva seguita da chemioterapia (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale, PFS e complicanze (O)?



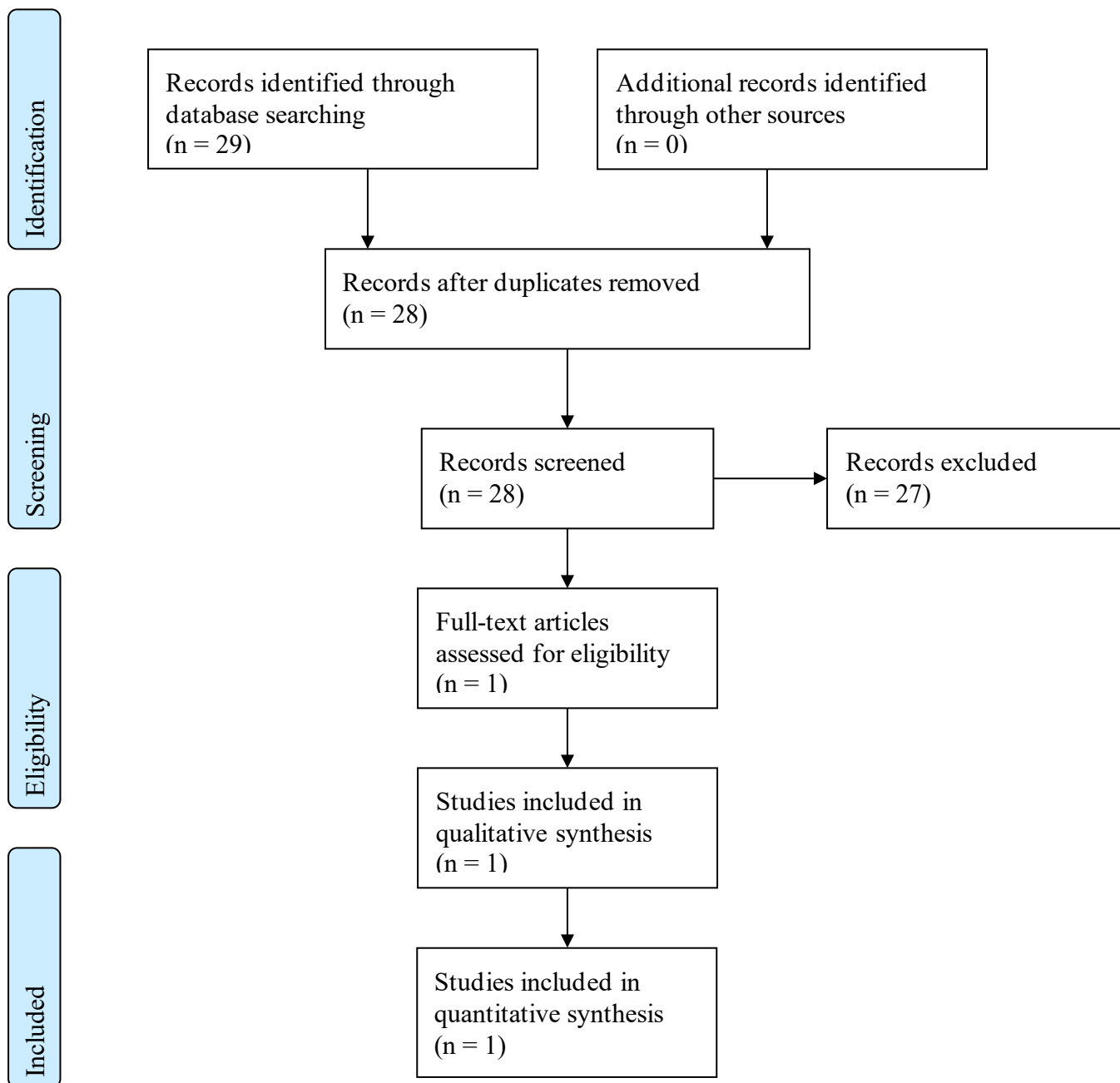


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con tumore ovarico stadio FIGO IIIB-IV (P) la somministrazione di bevacizumab in combinazione e mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea (I) è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?



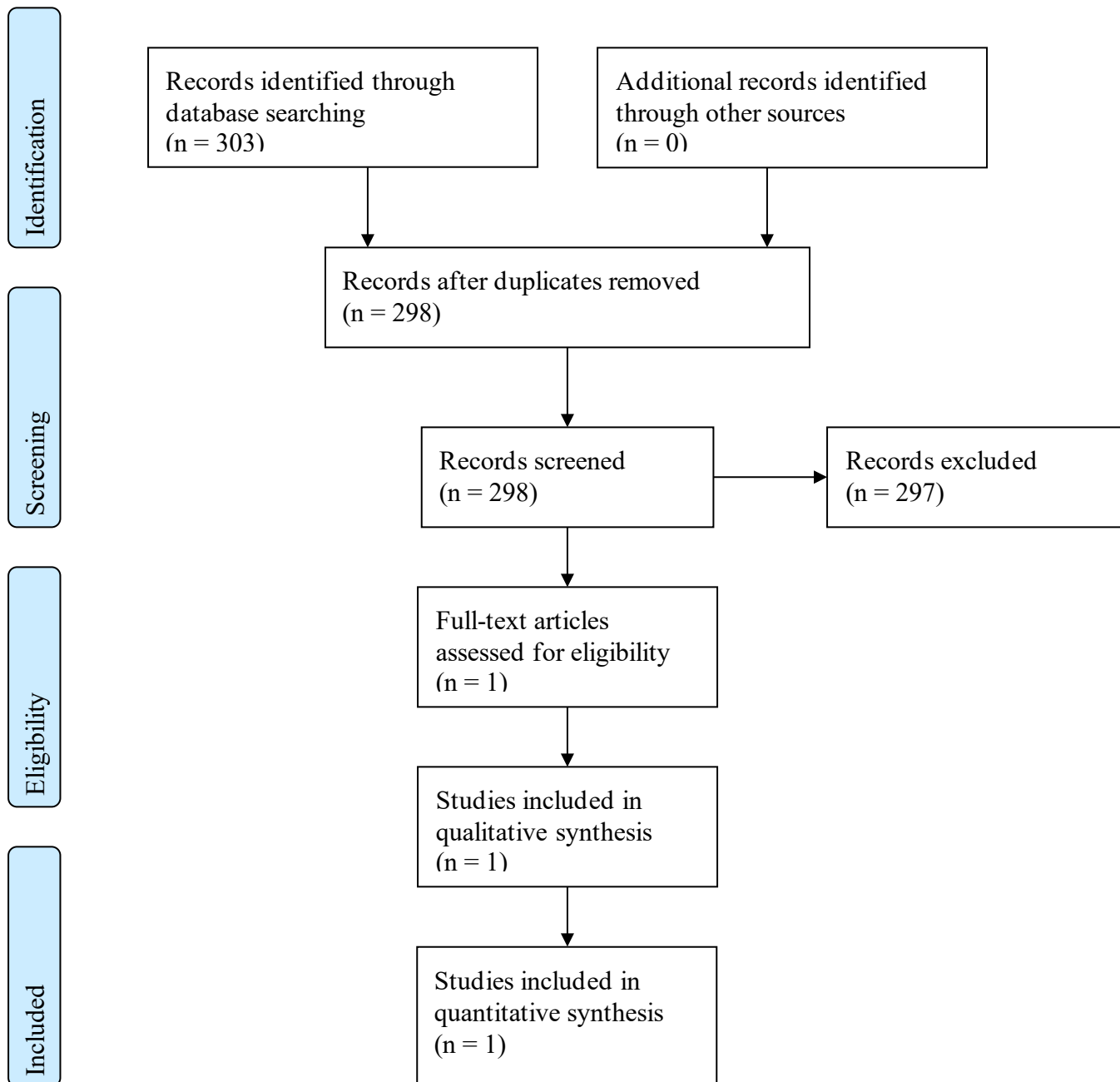


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso di basso grado stadio FIGO II-IV (P) è raccomandabile la somministrazione di una ormonoterapia di mantenimento al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) rispetto al non mantenimento (C) in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS) e complicanze (O)?



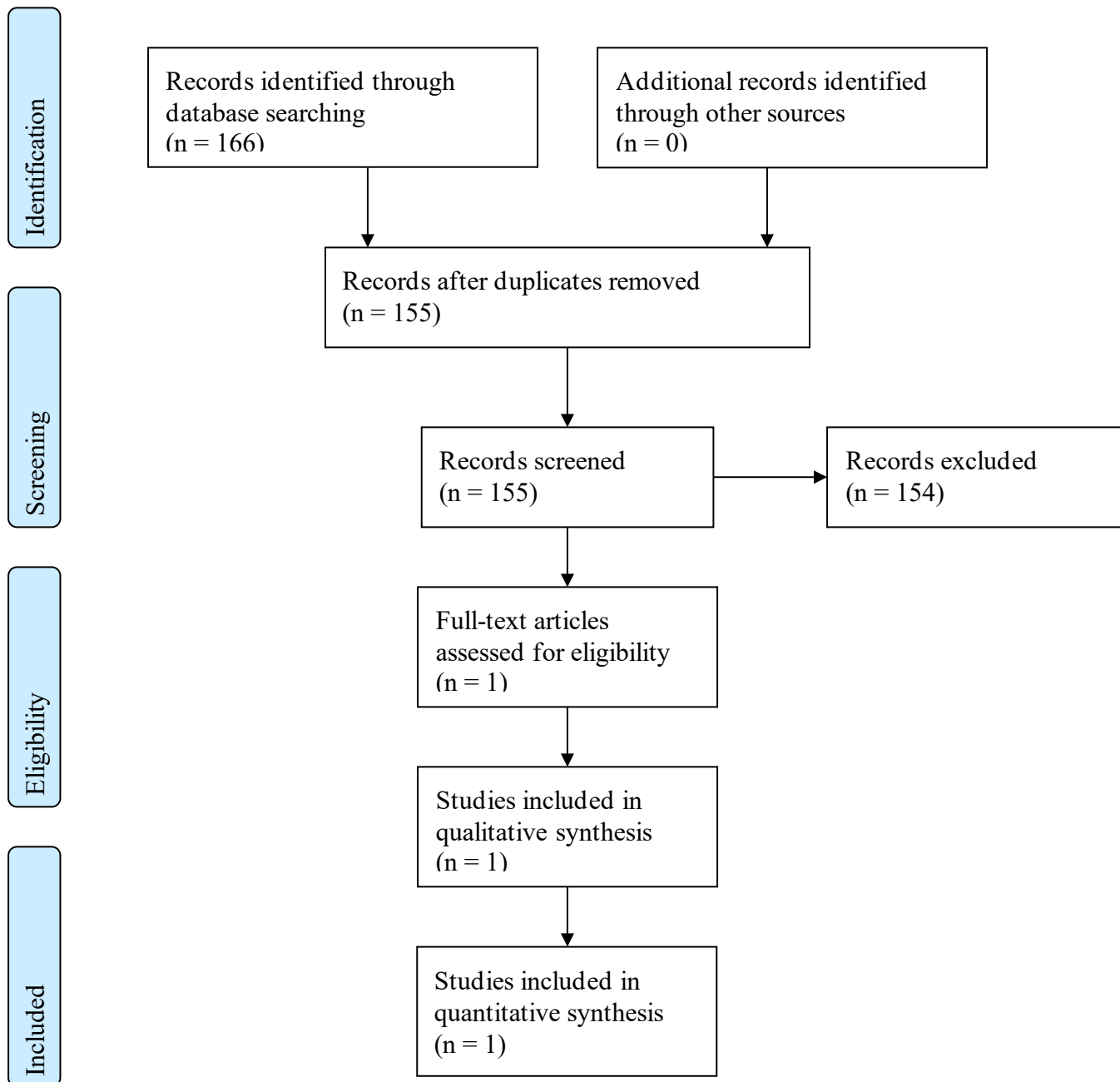


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti BRCA mutate con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) la terapia di mantenimento con olaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità (O)?



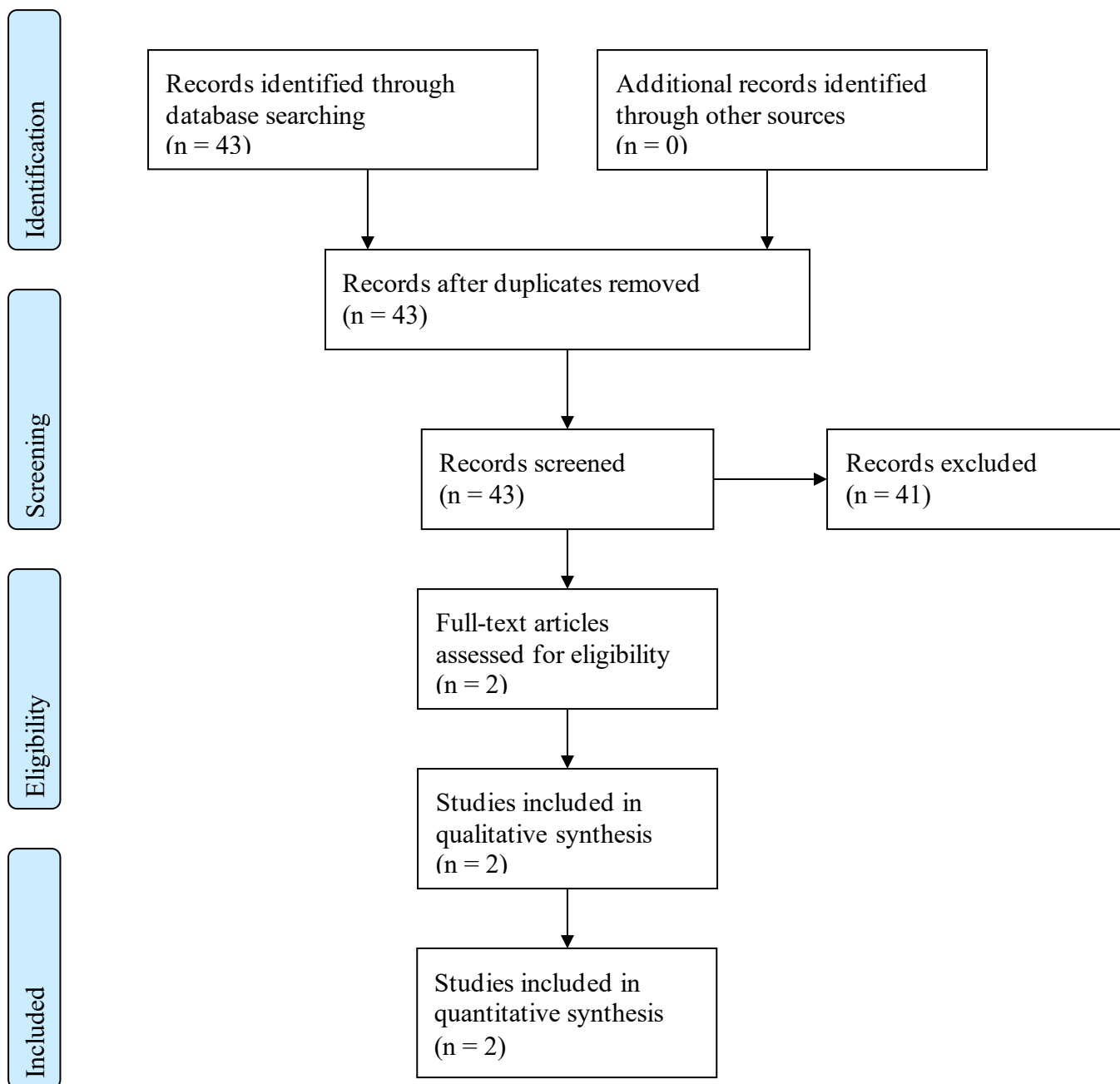


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio la terapia di mantenimento con niraparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità



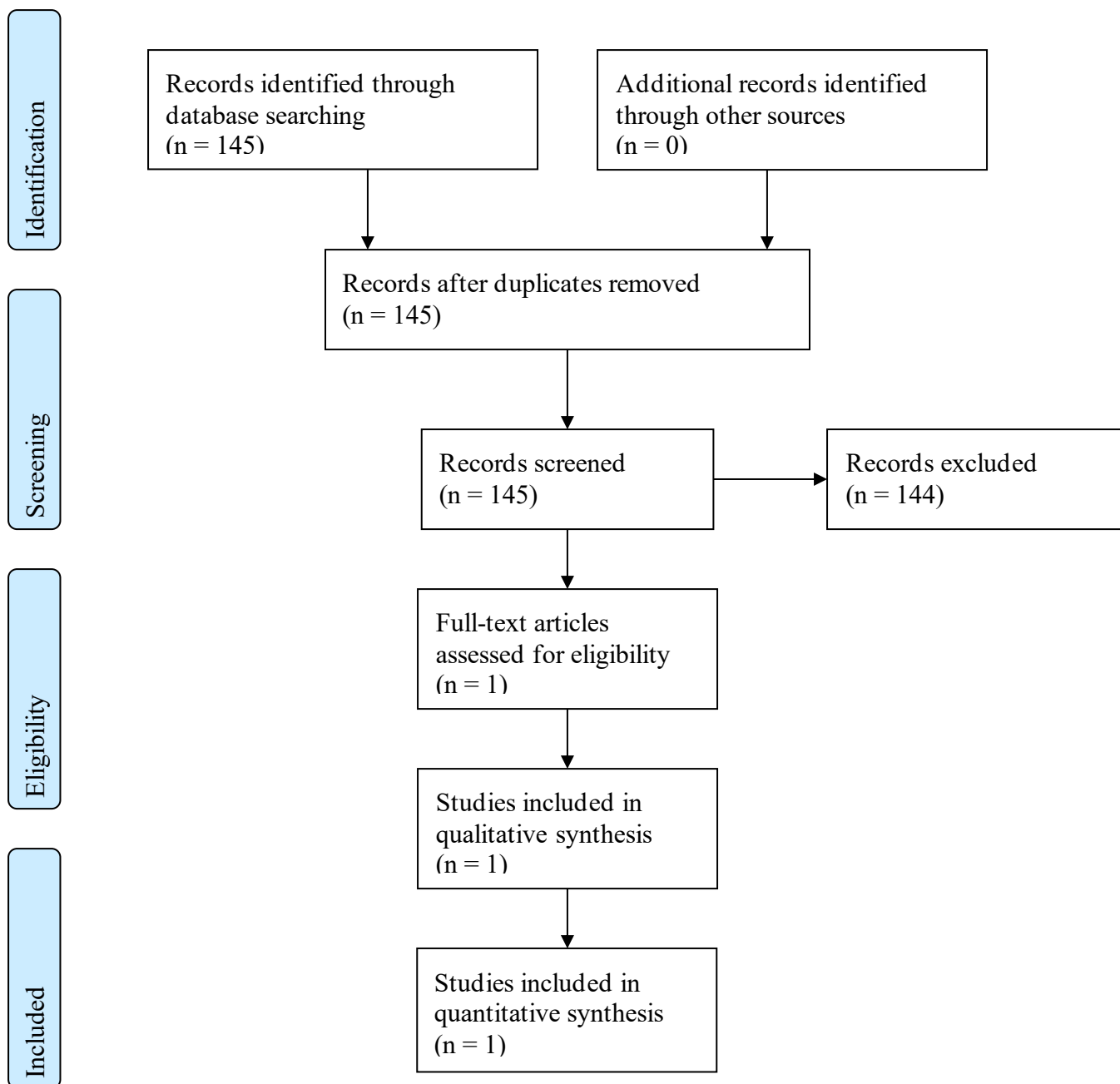


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso ed endometrioide di alto grado stadio FIGO III-IV (P) con il deficit della ricombinazione omologa (HRD) la terapia di mantenimento con olparib bevacizumab al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino e bevacizumab (I) è raccomandabile rispetto al mantenimento con solo bevacizumab (C) in termini di PFS, sopravvivenza globale (OS), tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita e tollerabilità?



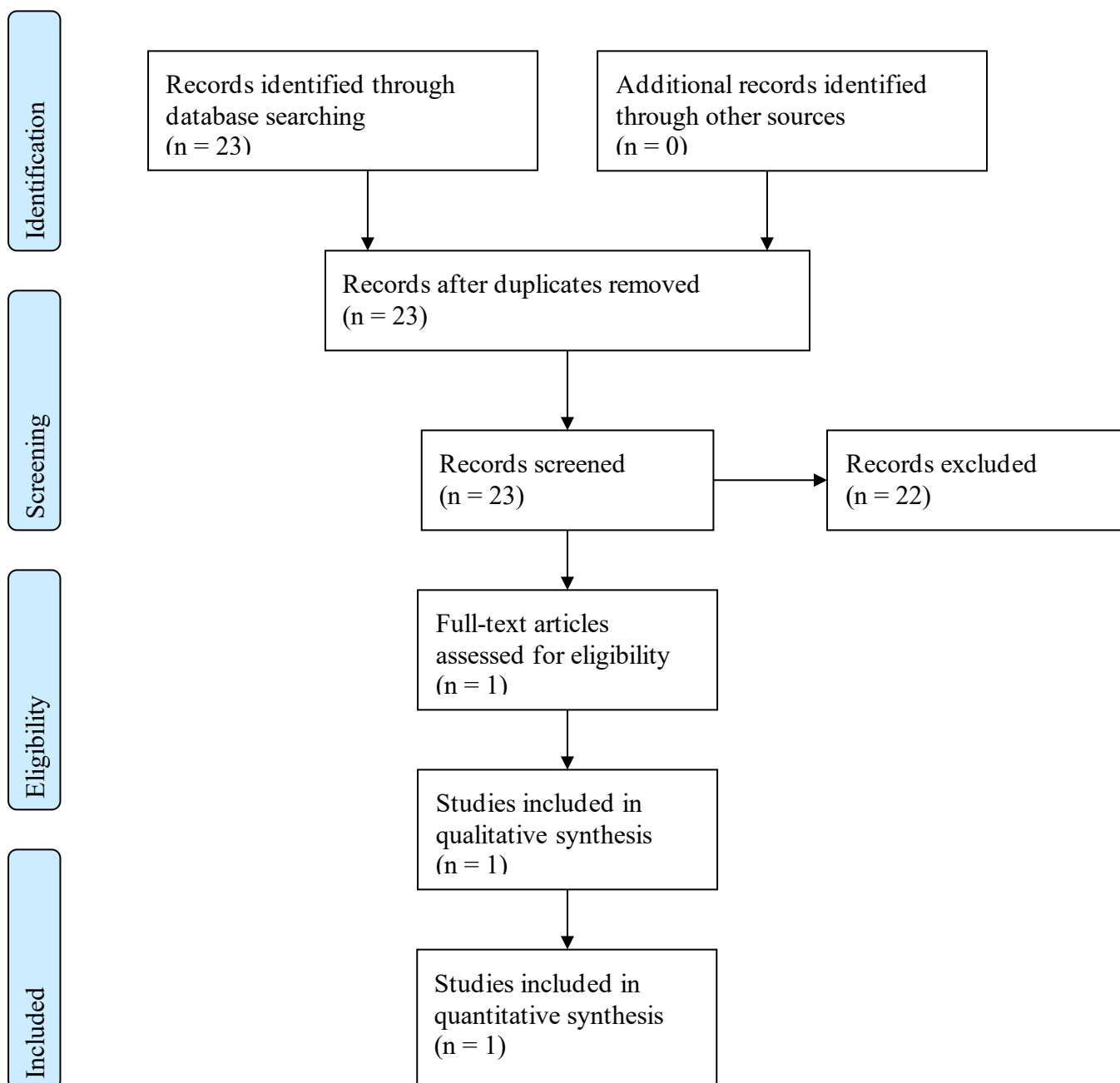


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti con tumore ovarico sieroso, endometrioide, a cellule chiare ed epiteliale misto di alto grado stadio FIGO III-IV (P) ad alto rischio la terapia di mantenimento con rucaparib al termine della chemioterapia di prima linea a base di platino (I) è raccomandabile rispetto al non mantenimento (C) in termini di PFS, tempo alla successiva chemioterapia, tempo alla seconda successiva progressione (PFS2), qualità di vita, sopravvivenza globale e tollerabilità?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle pazienti affette da teratoma immaturo allo stadio I (P) è raccomandabile un trattamento adiuvante (I) rispetto al non trattamento (C), in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da malattia (DFS) e tollerabilità (O)?





**Appendice 2:  
Manuale metodologico AIOM 2021**





**LINEE GUIDA AIOM 2021:  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM**

**24 giugno 2021**

## Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	112
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	112
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	112
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	112
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	112
C. METODOLOGIA	112
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	117
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	117
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	117
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	117
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	117
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	118
4. BIBLIOGRAFIA	120
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	122
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	122
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	122
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	122
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	123
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	123
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	123
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	124
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	127
Qualità dell'evidenza (GRADE)	127
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	129
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	130
3. Raccomandazioni cliniche	130
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	131
3.2. GRADE-Adolopment	133
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	133
5. CRITICAL APPRAISAL	133
6. Voci bibliografiche	136

## LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

**Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti**

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

### FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

### CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

#### STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM. È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica. Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

#### COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente “tecniche” (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

#### METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del ....").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)

I: il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"

Il Gruppo di Lavoro (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;

Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.

Il panel identifica, indipendentemente dal Gruppo Metodologico, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggior attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome, che si basa su 5 dimensioni (risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.

Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:

- le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
- la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
- dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;

- esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di rivalutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).

Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.

La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (Haynes RB, BMJ 2002) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. NICE Guideline Manual, 2012).

Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013).

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.

Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni"). Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	Certezza nelle prove		Benefici vs danni	Giudizi su valori e preferenze	Considerazioni sulle risorse	Tipo di raccomandazione
	Benefici	Danni				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

## REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi. Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

## INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione

quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

## AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

### PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

## VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

symposium article Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the 'right' program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)...

RIGHT-2

Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM)...

RIGHT-3

Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study...

Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN - versione standard) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE\_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			

19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

& solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## BIBLIOGRAFIA

1. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2006 Nov 21; 4:13.
2. Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
4. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

## METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

**Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo**

### SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

### METODOLOGIA SCIENTIFICA

#### Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.)

il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)

è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)?

(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno) (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")

importanti ma non essenziali

non importanti

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella Tab. 1.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab. 1: Classificazione degli outcome

### Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

#### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate ad hoc, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, ecc.), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

### Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

#### La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.

i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.

le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (-) non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa (es: l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato), poiché con il segno (-) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (Fig.1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di bias associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (rischio molto basso), (+) (rischio basso) (-), (rischio elevato). Il Livello di Evidenza SIGN (Tab.2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la "fiducia" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; NON riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e NON sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

<sup>1</sup> Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

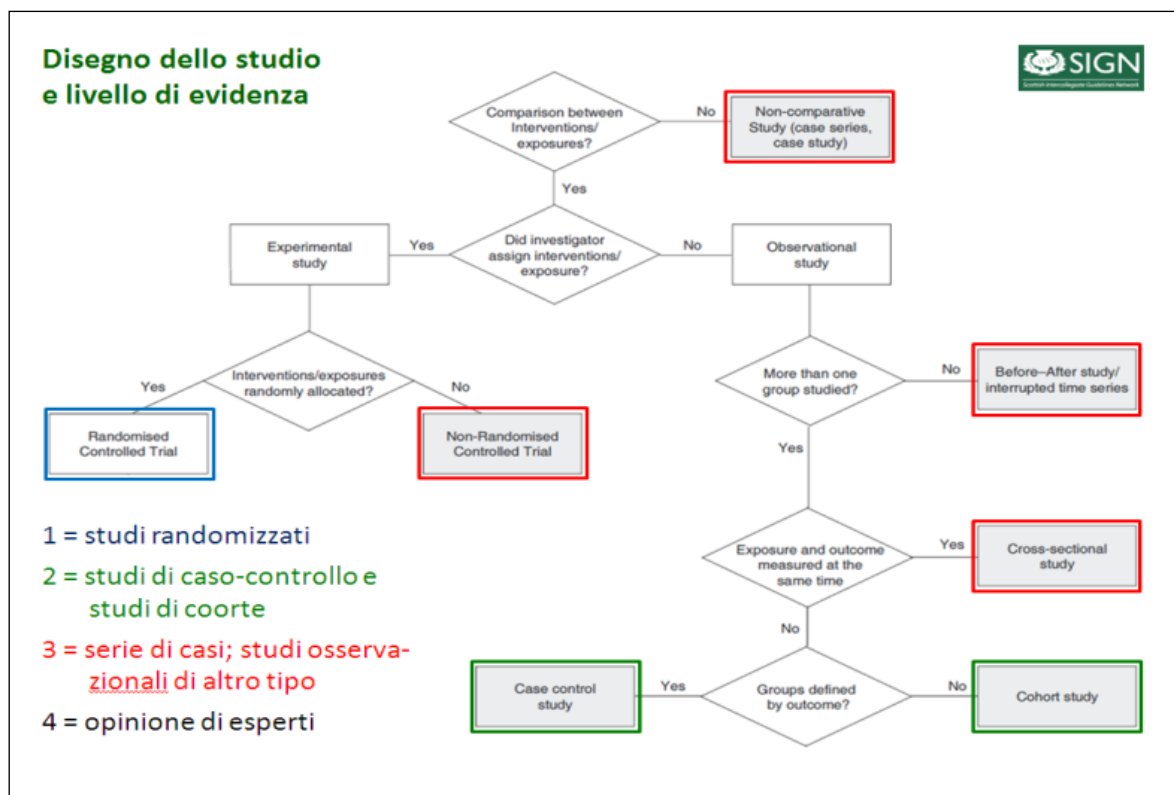


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab. 3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN - fiducia espressa verso il corpo delle evidenze

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

#### Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito:

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (++)<sup>2</sup>, nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da A<sup>2</sup> a B<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

**Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare bias nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:

truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (allocation concealment). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (selection bias).

mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (detection bias, in casi rari performance bias)

perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias)

esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della intention to treat)

interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo

altri bias outcome specifici: crossover.

selective outcome reporting bias. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

**Precision – valuta la precisione delle stime:**

i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;

nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

**Directness – valuta la diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)**

popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura

confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore

NB la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere

Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla indirectness potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

**Consistency – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo:** questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di

intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

Publication bias – valuta la presenza di pubblicazione selettiva dei dati: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un downgrading della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella Tab. 4 sono presentati i criteri per l'aumento (upgrading) o la diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella Tab. 5.

Tab. 4: Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

<b>Tipo di prove</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b> <b>Studio osservazionale = bassa</b> <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da “alta” a “moderata”)	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati ( <i>directness</i> ) 4. Imprecisione o dati insufficienti ( <i>sparse data</i> ) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati ( <i>publication e reporting bias</i> ) (-1 o -2 livelli)
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

#### Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;

rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;

entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole.

#### Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

#### Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (Tab. 6):

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

<sup>4</sup>. A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

Una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio. Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.

Le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza. Una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

#### Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (Tab. 7).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (Tab. 8).

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)5	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:  Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove: .....
COI:

5. A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione .

## GRADE-Adolpment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) “Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework.”

## SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) sarà il “garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale.”

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>

Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle Tab. 10 e Tab. 11 gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi

<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
<p>È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.</p>
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
<p>Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.</p>
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
<p>Pazienti persi al follow-up &gt; 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati - &gt; analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.</p>	<p>Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.</p>
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
<p>Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.</p>	<p>Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.</p>
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta -analisi	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
<p>Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.</p>
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
<p>Se la revisione sistematica si conclude con una meta -analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta -analisi)</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure</p>
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
<p>Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I<sup>2</sup>), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta - regressioni)</p>

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità. RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org/>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp/](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/).

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

### Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb; 63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



## Appendice 3: Commenti dei revisori esterni



Revisore	Commenti	Correzione testo
Conte Pierfranco	<p>1) pag. 10, Biologia del carcinoma ovarico. Citare la possibilità di salpingectomia bilaterale nelle donne BRCA mutate rinviando l'annessiectomia bilaterale per ritardare/prevenire gli effetti negativi di una menopausa precoce</p> <p>2) pag. 22, quesito 2 su PDS: non viene riportato lo studio randomizzato TRUST (Mahner, ASCO 2025).</p>	<p>1) questa possibilità è ancora oggetto di studio e non abbiamo dati preliminari sull'efficacia. Non ha molto senso introdurla adesso nelle linee guida alimentando speranze che potrebbero non trovare compimento.</p> <p>2) lo studio TRUST è stato citato.</p>
De Iaco Pierandrea	<p>A pag. 19: La chirurgia per la preservazione della fertilità (annessiectomia unilaterale) dovrebbe essere offerta a selezionate pazienti che manifestino il forte desiderio di conservare la fertilità. Essa è accettata in caso di carcinoma sieroso di alto grado stadio 1A o 1C1, carcinoma sieroso papillifero di basso grado IA-IC, endometriode IA-IC, tumori mucinosi di tipo espansivo IA-IC, cellule chiare IA; Secondo me dovrebbe essere scritto IA o IC e non IA-IC per non includere IB.</p>	<p>La modifica è stata implementata.</p>



## **Appendice 4: Conflitti di interesse**



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Domenica.....

Cognome.....Lorusso.....

Qualifica Professore ordinario medicina e chirurgia, Responsabile Unità Operativa Ginecologia oncologica medica

Ente di appartenenza.....Humanitas University, Humanitas San Pio X.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

AstraZeneca, Abbvie, Corcept, Genmab, GSK, Abbvie, MSD, regeneron.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

N/A.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
... AstraZeneca, Pharma &, Genmab, GSK, Abbvie, MSD.....

.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 23/02/20026



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Roberto.....

Cognome.....Sabbatini.....

Qualifica.....Medico

Ente di appartenenza.....Struttura Complessa di Oncologia, AOU Policlinico di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....nessuno.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....nessuno.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
advisory board (Ipsen, Janssen, MSD, Eisai, Novartis,

BMS).....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....nessuno.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....nessuno.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....nessuno.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....nessuno.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data...20 febbraio 2026.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giovanni Damiano.....

Cognome.....Aletti.....

Qualifica.....Medico

Ente di appartenenza.....Istituto Europeo di Oncologia – Divisione di Ginecologia Chirurgica.....

.....Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....nessuno.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....nessuno.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....nessuno.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....nessuno.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....nessuno.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....nessuno.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....nessuno.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



Giovanni Damiano Aletti  
Universita' degli Studi di  
Milano  
25.03.2026 13:09:39  
GMT+01:00

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SABRINA CHIARA .....

Cognome.....CECERE .....

Qualifica DIRIGENTE MEDICO SPECIALISTA IN ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza.....INT IRCCS Fondazione “G. Pascale” Napoli.

Impiego dell’industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

**In fede**



Data, 12.03.2026



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Angiolo.....

Cognome.....Gadducci.....

Qualifica.....Medico

Ente di appartenenza...Universita' di Pisa , Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Struttura Complessa di Ginecologia e Ostetricia Universitaria

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuno.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuno.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
advisory board

Nessuno.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nessuno

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuno.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuno  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....Nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Angiolo Gadducci .....  
Data...25/03/2025.....

Angiolo Gadducci  




## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Landoni.....

Cognome.....Fabio.....

Qualifica.....Medico

Ente di appartenenza.....Ginecologia, Humanitas San Pio X di Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....nessuno.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....nessuno.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
advisory board (Ipsen, Janssen, MSD, Eisai, Novartis,

BMS).....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....nessuno.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....nessuno.....  
.....

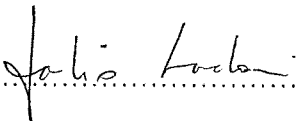
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....nessuno.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....nessuno.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data..... 

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **ELENA**  
Cognome **MACCARONI**  
Qualifica **Dirigente Medico**  
Ente di appartenenza **Clinica Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**Nessun conflitto di interesse da dichiarare**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**Nessun conflitto di interesse da dichiarare**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Dichiaro di aver ricevuto honoraria per partecipazione ad advisory board, webinar e congressi in qualità di relatore/docente sponsorizzati da Astrazeneca, MSD, Clovis Oncology, Pharmamar, Eisai, GSK, Accademia Nazionale di Medicina**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

**Nessun conflitto di interesse da dichiarare**

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**Nessun conflitto di interesse da dichiarare**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**Dichiaro di aver partecipato a congressi/eventi sponsorizzati dall'industria farmaceutica:**

**Astrazeneca, MSD, Abbvie, Sophos Biotech**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**Nessun conflitto di interesse da dichiarare**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Elena Maccaroni

Data 24.02.2026



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIORGIA MS .....

Cognome..... MAGLI .....

Qualifica..... consulente .....

Ente di appartenenza..... Seu Roffe & .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

no

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

*no*  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

*no*  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

*no*  
.....  
*Complessi: MSD, oSinofarmaceutica Plowme*  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *23/02/2016* Data *[Signature]*

### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... VANDA  
Cognome... SALVARI  
Qualifica... DIRIGENTE MEDICO  
Ente di appartenenza... FONDAZIONE POLICLINICO A. GEMELLI IRCCS, ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

MSD, GSK, IMMUNOGEN, ASTRAZENECA, MENARINI,  
ABBVIE

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**NO**.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**NO**.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**NO**.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data **16/01/2025**.....

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giovanni .....

Cognome..... Scambia .....

Qualifica...Prof. MD.....

Ente di appartenenza...Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consultant for: Astrazeneca–MSD

Speakers Bureau/Honoraria: GlaxoSmithKline S.p.A.

Consulting/Advisory Board: TESARO BioItaly S.r.l.

Consulting/Advisory Board: Johnson &Johnson

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  ..... Data.....16-04-2024.....

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome Francesca

Cognome De Felice

Qualifica prof associato, dirigente medico

Ente di appartenenza Sapienza Università di Roma - Policlinico Umberto I

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

/

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


/

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede........ Data 20 febbraio 2026

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome. CRISTINA

Cognome. RIVA

Qualifica. DIRETTORE SC ANATOMIA PATOLOGICA LECCO

Ente di appartenenza. ASST LECCO (A RIPOSO PER PENSIONAMENTO DAL 1/1/2026)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
NESSUNA  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
NESSUNA  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
NESSUNA  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO, NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....*Cristina Riva* Data.....*12/3/2026*

### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ROBERTA  
Cognome..... LAZZARI  
Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA IN RADIOTERAPIA  
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO ONCOLOGICO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
NO  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
NO  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
NO  
.....  
.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Pierfranco

Cognome Conte

Qualifica Direttore Scientifico

Ente di appartenenza S Camillo Hospital IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

np

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 28/3/2026

A rectangular area containing a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive style and appears to read "Pierfrancesco Casade".

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...PIERANDREA.....

Cognome...DE IACO.....

Qualifica...MEDICO – DIRETTORE UNITA' GINECOLOGIA ONCOLOGICA.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DI BOLOGNA – IRCCS SANT'ORSOLA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

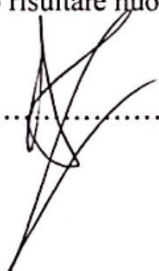
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ..... Data 21.2.2026.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLO .....

Cognome..... SCOLLO .....

Qualifica..... PROF. ORDINARIO GINECOLOGIA ED OSTETRICIA .....

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DEGLI STUDI KORE ENNA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

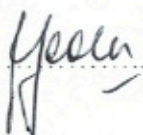
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 22/02/25 ..... Data. 



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIAN FRANCO  
Cognome..... ZANNONI  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' CATOLICA DEL SACRO CUORE  
FONDAZIONE POLICLINICO GEMELLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
..... NO .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
..... NO .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
..... FEE per lezioni GLAXO, ASTRA-ZEPLER, ABBVIE .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

no

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

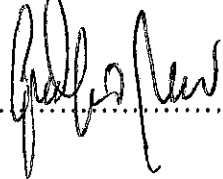
no

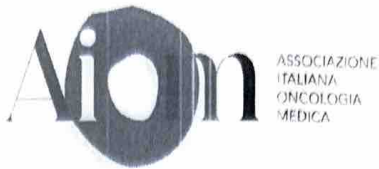
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data. 20/3/2025



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIACCA  
Cognome..... MANFROTTO  
Qualifica..... BRIGANTI MEDICO - PROF ASSOCIATO  
Ente di appartenenza..... Fondazione Policlinico Gemelli (MCC) -  
UNIVERSITA' CATOLICA SACRO CUORE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
CISK, AZN, ABBIE, MSD, PHARMA  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

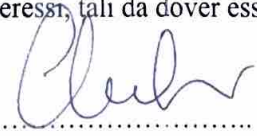
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

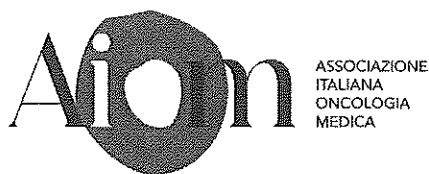
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 20/2/2026 ..... Data..... 



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  
.....Data...14.01.2025..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Veronica Andrea.....  
Cognome... Fittipaldo.....  
Qualifica... Information specialist.....  
Ente di appartenenza... Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....  
.....  
.....  
...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....  
.....  
.....  
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....  
.....  
.....  
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....  
.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ... Veronica B. F. Magalhães

Data 14/01/2025.....

Io sottoscritto, prof. Massimo Di Maio, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Prof. Massimo Di Maio  
Presidente AIOM