

UNIVERSITÀ DI NAPOLI “FEDERICO II”

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SANITA' PUBBLICA



TESI DI DOTTORATO XXXVI CICLO

**Il ruolo della profilazione molecolare nella identificazione di
possibili meccanismi di resistenza ai PARP Inibitori nelle
pazienti affette da carcinoma ovarico**

Coordinatore: Prof. Maria Triassi

Tutor

Prof. Pierluigi Giampaolino

Candidata

Dott.ssa Maria Borgo

ANNO ACCADEMICO
2020 – 2023

INDICE

1. Epidemiologia del carcinoma ovarico	3
2. Classificazione	4
2.1 Generalità	4
2.2 Carcinoma sieroso di alto grado	9
2.3 Carcinoma sieroso di basso grado	9
2.4 Carcinoma mucinoso	9
2.5 Carcinoma endometrioide	10
2.6 Carcinoma a cellule chiare	11
3. Fattori di rischio	12
3.1 Fattori di rischio ormonali	12
3.2 Fattori di rischio correlati all'ambiente e allo stile di vita.....	12
3.3 Storia familiare e fattori di rischio genetico	12
3.4 Carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC)	13
4. Caratteristiche cliniche	14
5. Screening	15
6. Stadiazione	18
7. Grado istologico	21
8. Pattern di diffusione	22
8.1 Sito primario	22
8.2 Drenaggio linfatico	23
8.3 Altri siti metastatici	23
9. Fattori prognostici	24
9.1 Fattori prognostici negli stadi iniziali di malattia	24
9.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia	25
10. Diagnosi	26
11. Chirurgia primaria.....	28
11.1 Stadiazione laparotomica	28

11.2	Chirurgia di citoriduzione (debulking) per gli stadi avanzati	30
11.2.1.	<i>Debulking primario</i>	30
11.2.2.	<i>Debulking di intervallo</i>	30
12.	Chemioterapia	32
12.1	<i>Chemioterapia per gli stadi iniziali</i>	32
12.2	<i>Chemioterapia per gli stadi avanzati</i>	32
12.3	<i>Chemioterapia neoadiuvante</i>	33
12.4	<i>Chemioterapia di mantenimento</i>	33
12.5	<i>Terapia di mantenimento con PARP-inibitori</i>	33
12.6	<i>Inibitori del check point immunitario</i>	35
13.	Chirurgia secondaria	37
13.1	<i>Second look</i>	37
13.2	<i>Citoriduzione secondaria</i>	37
14.	Disegno dello studio	38
14.1	<i>Protocollo dello studio</i>	38
14.2	<i>Outcomes dello studio</i>	39
14.3	<i>Metodi istologici e immunoistochimici</i>	40
14.4	<i>Eticità dello studio</i>	41
15.	Risultati	42
16.	Discussione	52
	<u>Referenze</u>	54

1. EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA OVARICO

Il cancro ovarico (CO) è una delle neoplasie ginecologiche più letali. Circa il 23.0% dei tumori ginecologici sono di origine ovarica, ma il 47.0% di tutti i decessi per cancro del tratto genitale femminile si verificano nelle donne con cancro ovarico. Nel complesso, il cancro epiteliale dell'ovaio rappresenta il 4.0% di tutte le nuove diagnosi di cancro nelle donne e il 5.0% di tutti i decessi correlati al cancro.

I tumori maligni dell'ovaio possono verificarsi in tutte le fasi della vita della donna, con variazioni nel sottotipo istologico in base all'età. Ad esempio, nelle donne di età inferiore ai 20 anni, predominano i tumori a cellule germinali, mentre i tumori borderline si verificano tipicamente nelle donne tra i 30 e i 40 anni, 10 anni o più anni più giovani rispetto alle donne con tumori ovarici epiteliali invasivi, che si verificano principalmente dopo l'età di 50 anni [1-2-3].

L'incidenza complessiva dei tumori epiteliali varia da 9 a 17 per 100.000 ed è più alta nei paesi ad alto reddito, ad eccezione del Giappone [4]. Dunque, l'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America [5-6]. Nei paesi africani e nel sud-est asiatico si osservano meno di 2 nuovi casi all'anno per 100.000 donne, mentre in Europa e nel Nord America si registrano 15 nuovi casi anno per 100.000 donne.

Il tasso di incidenza aumenta proporzionalmente con l'età. Il maggior numero di pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio si riscontra nella fascia di età compresa tra 60 e 64 anni. L'età media è circa un decennio prima nei paesi a basso reddito.

2. CLASSIFICAZIONE

2.1 Generalità

Storicamente, i tumori che si presentano con la massa tumorale principale a livello dell'ovaio sono stati classificati come carcinomi ovarici e trattati con un approccio unico per tutti. Negli ultimi due decenni, una crescente comprensione molecolare ha stabilito che i carcinomi ovarici sono costituiti da tipi istologici distinti, che praticamente rappresentano malattie diverse. Ulteriori ricerche stanno ora delineando diversi sottotipi molecolari all'interno di ciascun istotipo. La sottoclassificazione dei carcinomi ovarici si basa oggi su un approccio gerarchico.

La prima fase consiste nel sottoclassificare in istotipi in base ai fenotipi istopatologici tradizionali. Gli istotipi sono considerati malattie diverse in base alle caratteristiche morfologiche della cellula di origine, alle alterazioni molecolari, al comportamento clinico del paziente[7-8]. Gli istotipi delle neoplasie epiteliali ovariche si sono evoluti con ciascuna edizione della classificazione WHO dei tumori genitali femminili integrando aspetti di natura morfologica con le valutazioni molecolari.

Nell'ambito delle neoplasie ovariche il cancro ovarico epiteliale rappresenta la maggior parte dei tumori ovarici maligni (circa il 90.0%).

I tumori non epiteliali, sebbene rari, sono estremamente importanti. Questi includono tumori a cellule della granulosa, tumori a cellule germinali, sarcomi e linfomi.

L'attuale quinta edizione (2020) elenca, nell'ambito dei tumori ovarici di origine epiteliale, cinque istotipi principali: carcinoma sieroso di alto grado (HGSC), carcinoma sieroso di basso grado (LGSC), carcinoma mucinoso (MC), carcinoma endometrioidale (EC) e carcinoma a cellule chiare (CCC) (Figura 1).

WHO 1973, 1st ed.	WHO 2003, 3rd ed.	WHO 2014, 4th ed.	WHO 2020, 5th ed.
Serous	Serous	High-grade serous Low-grade serous	High-grade serous Low-grade serous
Mucinous	Mucinous	Mucinous Seromucinous	Mucinous
Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid
Clear cell	Clear cell	Clear cell	Clear cell
Brenner	Transitional cell Squamous	Brenner	Brenner
Undifferentiated	Undifferentiated	Undifferentiated	Mesonephric-like Undifferentiated
Mixed	Mixed		Carcinosarcoma Mixed
Unclassified epithelial			

Figura 1: Evoluzione degli istotipi di carcinoma ovarico epiteliale nelle classificazioni dei tumori genitali femminili WHO

Poiché gli istotipi derivano da cellule di origine diverse, marcatori immunoistochimici posso essere di ausilio nella sottotipizzazione istologica delle neoplasie ovariche [9]. Un pannello immunoistochimico basato sulla valutazione di quattro marcatori (WT1/p53/napsina A/PR) può distinguere i cinque istotipi principali con elevata precisione, mentre marcatori immunoistochimici aggiuntivi a seconda delle considerazioni diagnostiche possono essere impiegati nella sottotipizzazione dei casi di dubbia interpretazione secondo il pannello IHC principale.

Recentemente, lo sviluppo e categorizzazione di biomarcatori di nuova generazione ha incentivato ed agevolato la classificazione delle neoplasie ovariche introducendo il concetto di classificazione “morof-molecolare”(Figura 2). I pazienti affetti da HGSC sono stati recentemente classificati in base ai meccanismi di instabilità cromosomica, ai profili di espressione dell'mRNA di specifici geni o alla valutazione di alterazioni genomiche. I pazienti affetti da EC sono composti dagli stessi sottotipi molecolari (*POLE mutato*/alterazioni del meccanismo di riparo del mismatch repair/assenza di profili molecolari specifici/p53 anormale) con la stessa stratificazione prognostica delle loro controparti endometriali. Sebbene le analisi di metilazione, l'espressione genica e il sequenziamento genico di nuova gene

razione (NGS) abbiano mostrato evidenziato due cluster secondo le cicatrici genomiche che caratterizzano le pazienti affette, i sottotipi molecolari dei CCC rimangono ad oggi in gran parte sfuggenti e di difficile interpretazione clinica. I dati mutazionali e immunoistochimici dei LGSC hanno suggerito cinque sottotipi molecolari con differenze prognostiche.

Mentre la nostra comprensione della composizione molecolare dei carcinomi ovarici è significativamente avanzata e continua ad evolversi, la necessità di opzioni terapeutiche adatte a queste alterazioni sta diventando sempre più evidente. Sono necessari ulteriori studi preclinici che utilizzino sistemi modello

caratterizzati da sottotipi molecolari per espandere lo spettro terapeutico per le donne con diagnosi di carcinoma ovarico [10].

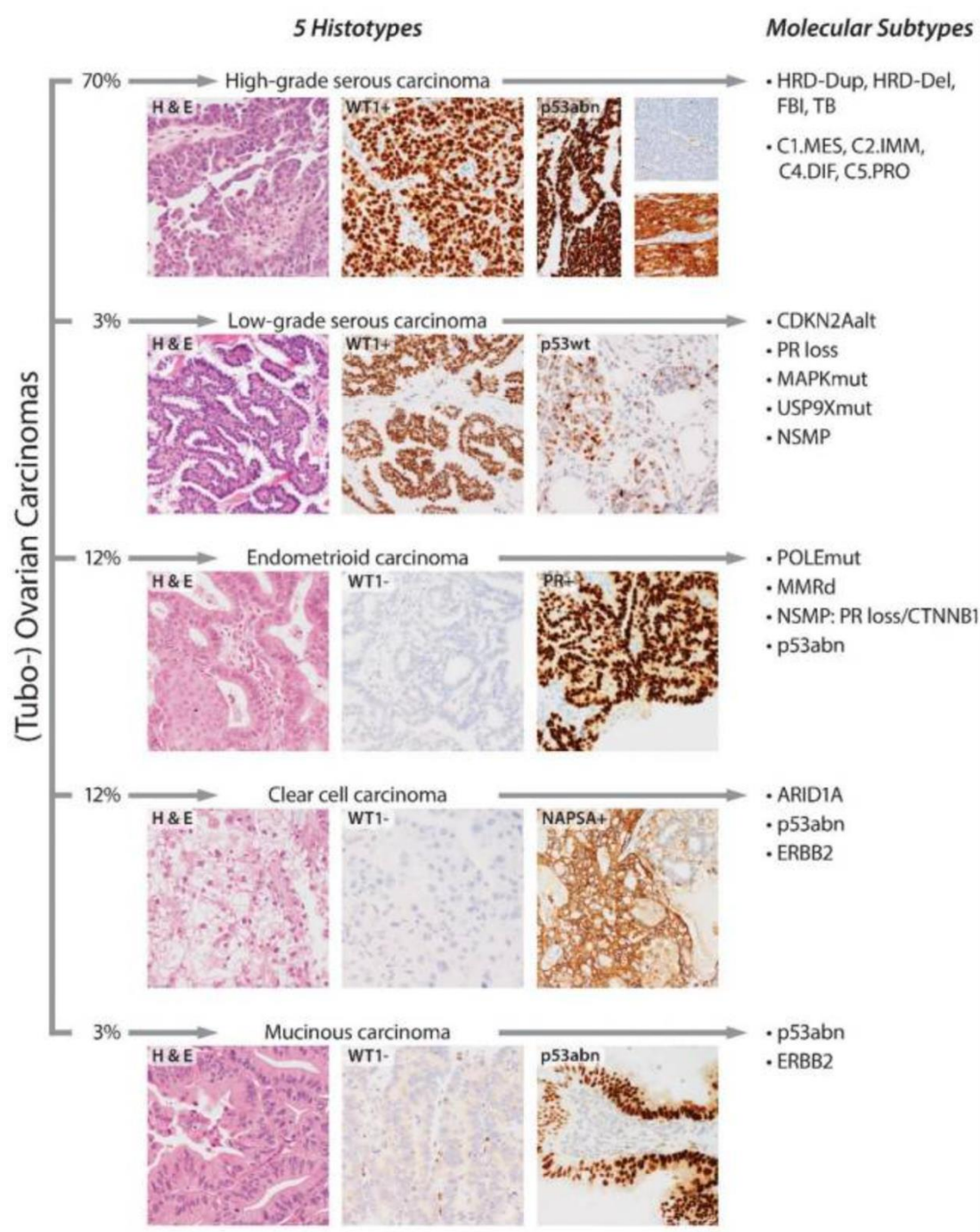


Figura 2: Stratificazione degli istotipi di carcinoma (tubo-)ovarico sieroso di alto grado, sieroso di basso grado, endometrioide, a cellule chiare e mucinoso in sottotipi molecolari.

2.2 Carcinoma sieroso di alto grado

Il carcinoma sieroso di alto grado rappresenta il 70.0% dei casi di carcinoma ovarico. Il profilo immunoistochimico del carcinoma sieroso di alto grado prevede una positività per p53, WT1, p16, *BRCA1* e per il recettore degli estrogeni [RE] e talvolta per il recettore del progesterone [RP]. Anche la completa assenza di espressione (“null type”) è sinonimo di mutazione. Sotto il profilo genetico, questo istotipo può presentare mutazioni *germline* o somatiche di *BRCA1* e *BRCA2*. Le donne che presentano mutazioni a carico della linea germinale (*germline*) di *BRCA1* o *BRCA2* hanno un rischio variabile dal 30.0% al 70.0% 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 [11].

2.3 Carcinoma sieroso di basso grado

Il carcinoma sieroso di basso grado rappresenta meno del 5.0% dei casi di carcinoma ovarico, che può derivare da un tumore borderline sieroso, mantiene solitamente la propria morfologia anche nelle recidive e non progredisce a carcinoma francamente invasivo. La progressione neoplastica di un tumore borderline in un carcinoma sieroso di basso grado si osserva infatti solo nel 6-7.0% delle pazienti e di solito è un evento tardivo. 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* [12-13-14].

2.4 Carcinoma mucinoso

I carcinomi mucinosi primitivi ovarici sono estremamente rari (3.0%). 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'80.0% dei casi alla citocheratina 7 (CK7) mentre i carcinomi metastatici del colon-retto sono CK7 negativi. La maggior parte dei tumori ovarici ad istotipo mucinoso è positiva per CK20 e per il CDX2 ma, a differenza dei tumori del tratto gastro-intestinale, la positività è solitamente debole e focale, mentre sono 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 [15].

2.5 Carcinoma endometriode

Il carcinoma endometriode (10.0% dei tumori ovarici) 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. Per quanto riguarda i carcinomi endometrioidi di alto grado, la loro distinzione con uncarcinoma sieroso di altro grado è spesso problematica anche per la co-espressione immunoistochimica del WT1 in entrambe le neoplasie oltre che per la somiglianza in termini di gene expression profiling [16]. 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 [17]. Rispetto ai carcinomi endometrioidi dell'utero, i carcinomi endometrioidi dell'ovaio hanno una frequenza simile di alterazioni della β -catenina (CTNNB1: 38.0%) ma una più bassa incidenza di instabilità dei microsatelliti (17.5%) e di alterazioni di *PTEN* (14.0%). Queste neoplasie sono positive per le citocheratine (CK7=97.0%; CK20=13.0%), per l'antigene epiteliale di membrana (EMA), la vimentina, ER e PR e negative per α -inibina e calretinina.

2.6 Carcinoma a cellule chiare

Il carcinoma a cellule chiare (10.0% dei tumori ovarici), che ha una stretta associazione con l'endometriosi è caratterizzato da mutazioni del gene *PTEN*, di *ARID1A* e di *PIK3CA* (2). Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, tipicamente i CCC sono positivi per CK7, EMA, HNF1-beta, napsina-A e sono negativi per ER, PR e WT1. I pazienti in stadio IA presentano un *outcome* relativamente favorevole con sopravvivenze a 5 anni di circa 80.0-90.0%, mentre quelle con malattia avanzata, hanno una prognosi pessima per la chemioresistenza intrinseca [18].

3. FATTORI DI RISCHIO

3.1 Fattori di rischio ormonali

Studi epidemiologici hanno identificato fattori di rischio nell'eziologia del cancro ovarico [19-20-21]. Una riduzione del rischio di cancro compresa tra il 30.0% e il 60.0% è associata a 1 o più gravidanze, uso di contraccettivi orali e/o allattamento al seno [22-23-24-25]. Al contrario, la nulliparità conferisce un aumento del rischio di cancro ovarico. I dati suggeriscono che la terapia ormonale postmenopausale e la malattia infiammatoria pelvica può aumentare il rischio di cancro ovarico, sebbene i risultati varino tra gli studi [26-27]. Il rischio di tumore epiteliale borderline può aumentare dopo stimolazione ovarica per la fecondazione in vitro [28].

3.2 Fattori di rischio correlati all'ambiente e allo stile di vita

Gli studi che hanno valutato l'obesità come fattore di rischio per il cancro ovarico hanno fornito risultati contrastanti, che potrebbero essere dovuti ad associazioni tra obesità e altri fattori di rischio di cancro ovarico (p. es., parità, uso di contraccettivi orali, stato della menopausa) [29]. Il rischio associato all'obesità può variare tra i sottotipi di cancro ovarico e dipendono dai tempi e dal motivo aumento di peso [30-31-32].

Il fumo è associato ad un aumento del rischio di carcinomi mucinosi, ma ad un rischio ridotto di carcinomi a cellule chiare [33-34-35-36-37].

Sono stati studiati fattori ambientali, come il talco, ma finora non sono stati associati in modo definitivo allo sviluppo di questa neoplasia [38].

3.3 Storia familiare e fattori di rischio genetico

L'anamnesi familiare positiva, principalmente pazienti che hanno due o più parenti di primo grado con cancro ovarico, è associata ad un aumento del rischio di cancro ovarico, in particolare casi a esordio precoce.

Oltre alle mutazioni a carico dei geni *BRCA1/2* e dei geni associati alla sindrome di Lynch (ad esempio, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), sono state riscontrate mutazioni germinali in differenti geni coinvolti nello sviluppo neoplastico cancro ovarico (ad es. *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*) [39-40].

I pazienti con mutazioni in *BRCA1/2* rappresentano solo il 15.0% circa di coloro che hanno un cancro ovarico. Studi che hanno valutato ampi gruppi di geni hanno scoperto che dal 3.0% all'8.0% dei pazienti con cancro ovarico portano mutazioni in geni diversi da *BRCA1* e *BRCA2*, noti per essere associato alla predisposizione al cancro ovarico [41-42].

3.4 Carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC)

Per i tumori sierosi di alto grado si ipotizza l'origine da una lesione precancerosa (STIC) localizzata nella tuba. 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 ossidoriduzione 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 [43].

4. CARATTERISTICHE CLINICHE

A causa della posizione delle ovaie e della biologia della maggior parte dei carcinomi epiteliali, è difficile diagnosticare il cancro ovarico in stati precoci e maggiormente curabili. I sintomi suggestivi di cancro ovarico includono: gonfiore, dolore pelvico o addominale, difficoltà a mangiare o sazietà precoce, sintomi urinari (urgenza o aumentata frequenza minzionale), soprattutto se questi sintomi sono nuovi e frequenti (>12 giorni/mese) [44], e non possono essere attribuiti a nessuna causa nota (precedentemente identificata).[45-46] Tuttavia i sintomi descritti non sono altamente sensibili o specifici, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia [47].

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 e pertanto lo screening di routine non è attualmente raccomandato da nessuna società scientifica.

Diversi ampi studi prospettici randomizzati hanno valutato lo screening del cancro ovarico tramite CA-125 sierico e/o ecografia (US) rispetto al braccio controllo caratterizzato dall'assenza di procedure di screening nella popolazione generale in postmenopausa. I dati di questi studi randomizzati suggeriscono che lo screening può aumentare la probabilità di diagnosi in uno stadio precoce della malattia: in particolare è stata registrata una riduzione delle diagnosi di tumore agli stadi più avanzati (III e IV), anche se solo del 10 per cento, mentre sono aumentate quelle dei tumori agli stadi iniziali (I e II). Tuttavia, lo screening non ha migliorato complessivamente la mortalità correlata al cancro ovarico. [48-49-50-51]

Dalla valutazione di questi studi randomizzati si evince che in individui di età pari o superiore a 45 anni, la mortalità correlata al cancro ovarico non è migliorata dallo screening annuale con il solo US transvaginale (TVUS), il solo CA125 o entrambi [52]. Questi dati suggeriscono che un approccio integrante le strategie di screening possa rappresentare un valido punto di partenza nell'identificazione di un algoritmo di screening ideale per le pazienti affette da carcinoma ovarico.

I risultati di studi prospettici randomizzati e studi prospettici a braccio singolo suggeriscono che il valore predittivo positivo era basso (<50.0%) per i metodi di screening testati (CA-125 e/o USG) [53-54-55-56]. I risultati dello screening includevano falsi positivi fino al 44.0% dei pazienti (nel corso di più cicli di screening), che hanno causato stress inutile e hanno comportato interventi

chirurgici non necessari fino al 3.2%, con complicazioni fino al 15.0% negli interventi dei falsi positivi [57-58].

Numerosi studi hanno mirato a determinare metodi per migliorare l'utilità dello screening basato su USG e CA-125 in donne in postmenopausa.

Nello studio UKCTOCS, il ROCA (algoritmo del rischio di cancro ovarico) è stato utilizzato per lo screening del cancro ovarico, ma comunque la mortalità correlata al cancro ovarico non era significativamente diversa dalla popolazione non sottoposta a screening [59].

Dati da ampi studi di popolazione hanno dimostrato che una varietà di altre condizioni non correlate al cancro possono avere un impatto sui livelli di CA-125 [60] e ciò potrebbe spiegare lo scarso valore predittivo positivo di questo marcatore.

Per le donne con fattori ad alto rischio (ad esempio, mutazioni in *BRCA1/2*, storia familiare di cancro al seno o alle ovaie), l'annessiectomia bilaterale è generalmente preferita rispetto allo screening in quanto riduce la probabilità di sviluppare la neoplasia [61-62-63-64-65]. Per coloro che scelgono di rimandare o rifiutano l'annessiectomia bilaterale, alcuni medici utilizzano il monitoraggio del CA-125 e l'ecografia transvaginale. Molti studi prospettici condotti su pazienti ad alto rischio hanno dimostrato che questo metodo ha un basso valore predittivo positivo e non migliora la mortalità correlata al cancro ovarico. Tuttavia, studi prospettici hanno dimostrato che lo screening con CA-125 e TV-USG può migliorare la probabilità di una diagnosi in una fase precoce e può migliorare la sopravvivenza dei pazienti che sviluppano cancro ovarico [66-67-68-69-70].

Oltre al CA-125, numerosi biomarcatori sono stati valutati come possibili strumenti di screening per la diagnosi precoce del cancro ovarico. I dati per la maggior parte di questi biomarcatori sono limitati a analisi retrospettive che

confrontano i livelli di biomarcatori in pazienti con cancro ovarico rispetto ai controlli sani.. I dati mostrano che diversi marcatori (inclusi CA-125, HE4, mesotelina, B7-H4, recettore esca 3 [DcR3] e spondin-2) non subiscono un aumento significativo nei biofluidi (in genere sangue periferico) nelle fasi iniziali della neoplasia (bassa sensibilità clinica) da essere utili nel rilevamento del cancro ovarico in stadio iniziale [71-72].

6. STADIAZIONE

Le neoplasie epiteliali sono stadiate secondo la classificazione FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrie) [73]. La stadiazione è di tipo patologico cosicché l'intervento chirurgico è funzionale sia alla diagnosi che alla stadiazione del carcinoma ovarico poiché consente di valutare con precisione ed accuratezza l'estensione anatomica della malattia.

Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

I Tumore limitato alle ovaie o alle tube

- **IA** Tumore limitato a un ovaio (capsula intatta) o 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 sull'utero e/o sulle tube e/o sulle ovaie
- **IIB** Estensione ad altri tessuti pelvici intra peritoneali

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)

Gli equivalenti all'interno della classificazione TNM dell'Unione per il controllo internazionale del cancro (UICC) sono presentati nella figura 3.

FIGO	UICC		
	T	N	M
Stadio			
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IC	T1c	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b	N1	M0
IIIC	T3c	N0-N1	M0
	T3c	N1	M0
IV	Ogni T	Ogni N	M1
Linfonodi regionali (N)			
Nx	Linfonodi regionali non valutabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Mestastasi ai linfonodi regionali		
Metastasi a distanza (M)			
Mx	Metastasi a distanza non valutabili		
M0	Assenza di metastasia distanza		
M1	Metastasi a distanza (escluse metastasi peritoneali)		

Figura 3: Classificazione TNM dell'Unione per il controllo internazionale del cancro (UICC)

7. GRADO ISTOLOGICO

I tumori epiteliali delle ovaie sono classificati anche in base al grado istologico, che può essere correlato alla prognosi. Questo sistema di *grading* non è applicato ai tumori ovarici non epiteliali.

Esistono due sistemi di grading. Per i tumori ovarici epiteliali non sierosi (soprattutto endometrioidi e mucinosi), il grading è analogo a quello usato per l'utero, basato sulla architettura cellulare, come segue:

- GX: grado non valutabile
- G1: ben differenziato
- G2: moderatamente differenziato
- G3: indifferenziato

I carcinomi sierosi sono i più comuni sia nell'ovaio che nelle tube. Più del 90.0% dei carcinomi delle tube di Falloppio sono adenocarcinomi endometrioidi sierosi di alto grado. I carcinomi sierosi sono classificati in un sistema a due gradi che si adatta alla loro biologia. I carcinomi sierosi di alto grado, compresi sia quelli con aspetto classico che quelli con caratteristiche SET (solidi, simili a endometrioidi e transitori), presentano un'alta frequenza di mutazioni in *TP53*. I carcinomi sierosi di basso grado sono spesso associati a tumori sierosi borderline o a proliferazione atipica, spesso sono caratterizzati da mutazioni nei geni *BRAF* e *KRAS* mentre *TP53* risulta privo di mutazioni patogenetiche (*TP53 wild-type*). La maggior parte dei carcinomi sierosi "moderatamente differenziati" presenta mutazioni in *TP53* e dovrebbero essere considerati come i tumori ad alto grado. [74-75-76-77-78]

8. PATTERN DI DIFFUSIONE

Nel 2014, il Comitato di Oncologia Ginecologica della FIGO ha rivisto la sistema classificativo per incorporare il cancro dell'ovaio, delle tube di Falloppio e del peritoneo nello stesso gruppo diagnostico. La modifica del sistema di stadiazione ha richiesto un'ampia consultazione internazionale. Laddove possibile, viene designata la sede primaria (ovvero ovaio, tube di Falloppio o peritoneo). Quando non è possibile delineare chiaramente il sito primario, questi dovrebbero essere classificati come “non designati” [79-80]

Si riteneva che i tumori maligni delle tube di Falloppio fossero rari. Tuttavia, evidenze istologiche, molecolari e genetiche dimostrano che circa l'80.0 % dei tumori classificati come carcinomi sierosi ad alto grado dell'ovaio o del peritoneo potrebbero aver avuto origine nell'estremità fimbriale delle tube di Falloppio [81]. Pertanto, l'incidenza dei tumori delle tube di Falloppio potrebbe essere stata sostanzialmente sottostimata.

Questi nuovi dati supportano l'idea che i tumori sierosi di alto grado dell'ovaio, delle tube di Falloppio e peritoneali dovrebbero essere considerati collettivamente e che la convenzione di designare le neoplasie maligne come aventi origine ovarica non dovrebbe più essere utilizzata, a meno che questa non sia chiaramente la sede di origine. È stato suggerito che i tumori extrauterini ad istologia sierosa che originano nell'ovaio, nelle tube di Falloppio o nel peritoneo potrebbero essere descritti collettivamente come "carcinomi mulleriani" [79-80].

8.1 Sito primario

I tumori epiteliali ovarici possono insorgere all'interno dell'endometriosi o di inclusioni corticali dell'epitelio mulleriano. Questi includono carcinomi endometrioidi di basso grado, carcinomi a cellule chiare, carcinomi sierosi borderline e di basso grado e carcinomi mucinosi. Si ritiene che questi tumori

evolvano lentamente da condizioni precursori di grado inferiore (cisti endometriotiche, cistoadenomi, ecc.) e sono classificati come tumori di tipo I. I carcinomi delle tube di Falloppio insorgono nella porzione distale della tuba di Falloppio e la maggior parte di questi sono carcinomi sierosi ad alto grado. Si ritiene che questi tumori si evolvano rapidamente da precursori più oscuri e siano designati come tumori di tipo II [82-83]. Quest'ultimo gruppo comprende carcinomi endometrioidi di alto grado e carcinosarcomi. Tutti questi carcinomi ad alto grado sono quasi sempre associati a mutazioni nel gene *TP53*.

8.2 Drenaggio linfatico

Il drenaggio linfatico delle ovaie e delle tube di Falloppio avviene attraverso le vie utero-ovarica, infundibolopelvica e del legamento rotondo e una via accessoria iliaca esterna nei seguenti linfonodi regionali: linfonodi iliaci esterni, iliaci comuni, ipogastrici, sacrali laterali, para-aortici e, occasionalmente, ai linfonodi inguinali [84-85-86]. Le superfici peritoneali possono drenare attraverso i vasi linfatici diaframmatici e quindi verso i vasi venosi principali sopra il diaframma.

8.3 Altri siti metastatici

Il peritoneo, compreso l'omento e i visceri pelvici e addominali, è il sito più comune di diffusione dei tumori delle ovaie e delle tube di Falloppio. Ciò include le superfici diaframmatiche ed epatiche. Si osserva anche il coinvolgimento pleurico. Altri siti extraperitoneali o extrapleurici sono relativamente rari, ma possono verificarsi [84-85-86]. Dopo che l'analisi patologica sistematica ha escluso una sede di origine tubarica o ovarica, i tumori maligni che sembrano insorgere principalmente sul peritoneo hanno uno schema di diffusione identico e spesso possono coinvolgere secondariamente le ovaie e le tube di Falloppio.

9. 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 46.0%.

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

9.1 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 .0%).

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 45.0 %)

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

9.2 Fattori prognostici negli stadi avanzati di malattia

Fattori associati a prognosi sfavorevole sono:

- L'istotipo mucinoso o a cellule chiare (minore chemiosensibilità)
- Residuo di malattia dopo chirurgia primaria
- Stato dei geni *BRCA1/2*.

10. DIAGNOSI

Le pazienti con tumori ovarici epiteliali confinati all'ovaio o alle tube di Falloppio al momento della diagnosi iniziale hanno una prognosi molto buona [87-88-89-90]. I sintomi sono spesso molto insidiosi e la durata dei sintomi non molto diversa tra pazienti con malattia in stadio iniziale o avanzato. Ciò potrebbe riflettere il diverso comportamento biologico dei vari sottotipi istologici; per esempio, i tumori sierosi di grado 1, a cellule chiare, mucinosi ed endometrioidi sono comunemente allo stadio iniziale alla presentazione, mentre i tumori sierosi di alto grado sono spesso allo Stadio III a causa della diffusione precoce da parte di un cancro più aggressivo. I marcatori tumorali come la gonadotropina umana (hCG) e l'alfa-fetoproteina (AFP) sono obbligatoriamente da testare per escludere tumori a cellule germinali in pazienti più giovani con una massa pelvica o un sospetto ingrandimento dell'ovaio.

Circa due terzi di tutti i tumori epiteliali "ovarici" sono in stadio III o Stadio IV alla diagnosi. I sintomi d'esordio includono vago dolore o fastidio addominale, irregolarità mestruali, dispepsia e altri lievi disturbi digestivi, che potrebbero essere presenti solo da poche settimane [91-92]. Con il progredire della malattia, la distensione addominale e il disagio si manifestano l'ascite generalmente peggiora e può essere associata a sintomi respiratori dovuti all'aumento della pressione intraddominale o alla trasudazione di liquido nelle cavità pleuriche. Il sanguinamento vaginale anomalo è un sintomo raro. I tumori sierosi delle tube di Falloppio e del peritoneo si presentano come il cancro dell'ovaio. Le analisi precedenti erano distorte perché si presumeva che molti tumori delle tube di Falloppio insorgessero nelle ovaie.

È necessario effettuare un'anamnesi dettagliata per accertare possibili fattori di rischio, storia di altri tumori e storia di cancro in famiglia. Successivamente, deve essere eseguito un esame fisico completo, compreso l'esame generale, mammario, pelvico e rettale.

Prima dell'intervento chirurgico, è necessario eseguire una radiografia del torace per individuare un versamento pleurico e una TC dell'addome e della pelvi per delineare l'entità della malattia intra-addominale. Tuttavia, in assenza di malattia extra-addominopelvica, la scansione radiologica non sostituisce la stadiazione chirurgica con la laparotomia. Dovrebbero essere presi in considerazione i marcatori tumorali tra cui CA125 e l'antigene carcinoembrionario (CEA). Con un livello elevato di CA125, la diagnosi più comune sarebbe cancro epiteliale dell'ovaio, delle tube di Falloppio o peritoneale [93].

Un tumore primario gastrico o del colon con metastasi alle ovaie può simulare un cancro ovarico e, se CEA o CA19-9 sono elevati, questo dovrebbe essere preso in considerazione. Un rapporto superiore a 25:1 (CA125 e CEA) è a favore di un tumore primario ovarico, sebbene non escluda completamente un tumore primario nel tratto gastrointestinale [94]. Una colonscopia è indicata quando i sintomi suggeriscono un possibile cancro del colon-retto [93].

Una mammografia dovrebbe essere presa in considerazione poiché le pazienti appartengono spesso alla fascia di età in cui il cancro al seno è prevalente.

I seguenti fattori indicano la presenza di una neoplasia e sono utili nella valutazione clinica delle masse:

- Età del paziente (giovane per cellule germinali, più vecchio per neoplasie epiteliali)
- Bilateralità
- Fissità del tumore all'esame clinica
- Ascite
- Complessità ecografica, soprattutto se sono presenti aree solide
- Reperto TC di noduli metastatici
- Marker tumorali elevati

11. CHIRURGIA PRIMARIA

In generale, la prognosi delle neoplasie epiteliali ovariche è influenzata indipendentemente dai seguenti fattori:

- Stadio del cancro alla diagnosi.
- Tipo e grado istologico.
- Diametro massimo della malattia residua dopo intervento citoriduttivo.

11.1 Stadiazione laparotomica

La laparotomia di stadiazione approfondita è una parte importante della gestione precoce. Se il sospetto preoperatorio è un tumore maligno, dovrebbe essere eseguita una laparotomia. Se non vi è evidenza visibile o palpabile di metastasi, per una stadiazione adeguata è necessario eseguire quanto segue [95, 96,97]:

- Valutazione attenta di tutte le superfici peritoneali.
- Recupero di eventuale liquido peritoneale o ascite. Se non ce n'è, deve essere eseguito il lavaggio della cavità peritoneale.
- Omentectomia infracolica.
- Linfadenectomia selettiva dei linfonodi pelvici e para-aortici, almeno ipsilaterali se la neoplasia è unilaterale.
- Biopsia o resezione di eventuali lesioni o masse sospette o aderenze.
- Biopsie peritoneali casuali di superfici normali, comprese la superficie inferiore dell'emidiaframma destro, riflessione della vescica, cul-de-sac, recessi paracoliche destro e sinistro ed entrambe le pareti pelviche.
- Isterectomia addominale totale e salpingo-ovariectomia bilaterale nella maggior parte dei casi.
- Appendicectomia per tumori mucinosi se l'appendice appare anormale.

Dopo l'apertura della cavità addominopelvica, il liquido peritoneale deve essere inviato per la citologia. In assenza di ascite, è necessario eseguire l'irrigazione e inviare i lavaggi per la citologia.

La laparotomia deve procedere con un esame dettagliato del contenuto, comprese tutte le superfici peritoneali. Oltre ai siti sospetti, dovrebbero essere effettuate biopsie dalla riflessione peritoneale della vescica, dal cul-de-sac posteriore, da entrambi i canali paracolici, dalle superfici sottodiaframmatiche e da entrambe le pareti pelviche. Il tumore primario, se limitato all'ovaio, dovrebbe essere esaminato per cercare una rottura capsulare. Tutte le sedi evidenti di tumore devono essere rimosse ove possibile oltre all'isterectomia totale e alla salpingo-ovariectomia bilaterale. L'omento, i linfonodi pelvici e para-aortici devono essere rimossi per l'esame istologico. Nelle donne più giovani può essere auspicabile la preservazione della fertilità. In queste pazienti, previo consenso informato, dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia conservativa, con preservazione dell'utero e dell'ovaio controlaterale. [98] Il giudizio clinico è importante nell'approccio ad una massa pelvica nella giovane donna in età riproduttiva. Se il sospetto di tumore maligno è forte, è generalmente indicata la laparotomia aperta. La laparoscopia può essere più appropriata se il sospetto riguarda maggiormente una malattia benigna, dove i marcatori tumorali (inclusi hCG e AFP) sono normali. È possibile eseguire una biopsia di qualsiasi lesione sospetta e ottenere sezioni congelate per procedere rapidamente con l'intervento chirurgico definitivo. Le ovaie e le tube di Falloppio devono essere valutate nel modo più approfondito possibile per stabilire il sito di origine. Se visibile, l'intera tuba, in particolare la porzione distale, dovrebbe essere sottoposto ad esame patologico ed esaminata. Le ovaie dovrebbero essere esaminate attentamente per la coesistenza di cisti endometriotiche, adenofibromi o altre condizioni benigne che potrebbero servire da un focolaio di sviluppo del tumore.

11.2 Chirurgia di citoriduzione (debulking) per gli stadi avanzati

11.2.1 Debulking primario

Almeno due terzi delle pazienti con cancro ovarico presentano una malattia allo stadio III o IV. Ciò potrebbe influire sullo stato delle prestazioni e sull'idoneità all'intervento chirurgico. Tuttavia, l'indicatore prognostico più importante nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato è il volume di malattia residua dopo la rimozione chirurgica. Pertanto, le pazienti le cui condizioni mediche lo consentono dovrebbero generalmente essere sottoposte a laparotomia primaria con isterectomia addominale totale, salpingo-ovariectomia bilaterale, omentectomia e tentativo massimo di citoriduzione ottimale. [95,99,100] Ciò può richiedere una resezione intestinale e, occasionalmente, una resezione parziale o resezione completa di altri organi. Sulla base dei dati recenti dello studio randomizzato Lymphadenectomy in Ovarian Neoplasm (LION), la rimozione dei linfonodi clinicamente negativi durante la chirurgia citoriduttrice non aumenta la sopravvivenza libera da progressione o la sopravvivenza globale e non dovrebbe essere intrapresa. [101]

11.2.2 Debulking di intervallo

In pazienti selezionati con malattia in stadio IIIC e IV citologicamente accertato che potrebbero non essere buoni candidati per la chirurgia, possono essere somministrati inizialmente 3-4 cicli di chemioterapia neo-adiuvante (NACT), seguiti da un intervento chirurgico di rimozione chirurgica di intervallo e da chemioterapia aggiuntiva come dimostrato negli studi EROTC e CHORUS.[102, 103] Questi due studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che in pazienti selezionati, la chirurgia di debulking d'intervallo dopo chemioterapia neoadiuvante ha mostrato una sopravvivenza equivalente con minore morbidità rispetto alla chirurgia citoriduttrice primaria. La NACT seguita da un intervento chirurgico di citoriduzione di intervallo può essere particolarmente utile nei pazienti con un performance status scarso, comorbidità

mediche significative, metastasi viscerali e in coloro che presentano versamenti pleurici estesi e/o ascite macroscopica. [104, 105] Un sistema di punteggio istopatologico per misurare la risposta alla chemioterapia neoadiuvante è stato sviluppato e validato da Bohm et al. [106] che hanno riportato i criteri per definire un punteggio di risposta alla chemioterapia (CRS) basato su un sistema a tre livelli. Una CRS 3 (risposta patologica completa o quasi completa) era associata ad una prognosi migliore.

12. CHEMIOTERAPIA

12.1 Chemioterapia per gli stadi iniziali

La prognosi delle pazienti con tumori epiteliali dell'ovaio di grado 1-2 in stadio IA e stadio IB di grado 1-2 è molto buona; la chemioterapia adiuvante non fornisce benefici aggiuntivi e non è indicata. Per i tumori di grado superiore e per i pazienti con malattia in stadio IC, alla maggior parte delle pazienti viene somministrata chemioterapia adiuvante a base di platino, sebbene si sia discusso sul beneficio assoluto in termini di sopravvivenza nelle donne con tumori in stadio IA e IB che sono state sottoposte a stadiazione chirurgica approfondita. Tutte le pazienti con malattia in stadio II dovrebbero ricevere chemioterapia adiuvante. Il numero ottimale di cicli nelle pazienti con malattia in Stadio I non è stato stabilito in modo definitivo, ma in genere vengono somministrati tra 3 e 6 cicli.

12.2 Chemioterapia per gli stadi avanzati

Le pazienti sottoposte a citoriduzione primaria dovrebbero ricevere chemioterapia dopo l'intervento chirurgico [65]. Lo standard accettato è di 6 cicli di chemioterapia di combinazione a base di platino, con un platino (carboplatino o cisplatino) e un taxano (paclitaxel o docetaxel). Sebbene la chemioterapia intraperitoneale abbia dimostrato di essere associata a un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti selezionate con carcinoma ovarico in stadio III con citoriduzione ottimale, non è ampiamente utilizzato al di fuori degli Stati Uniti a causa delle preoccupazioni relative all'aumento della tossicità e dei problemi correlati al catetere, e i benefici sono ancora dibattuti. La chemioterapia di combinazione con carboplatino per via endovenosa e paclitaxel o cisplatino e paclitaxel intraperitoneale (utilizzando il protocollo GOG 172) sono le opzioni di trattamento standard per le pazienti con malattia avanzata, con evidenze a supporto anche dell'aggiunta di bevacizumab. [107, 108]

12.3 Chemioterapia neoadiuvante

Una percentuale crescente di pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato viene trattata con chemioterapia neoadiuvante (NACT) per 3-4 cicli prima del debulking di intervallo e di ulteriore chemioterapia. La NACT è indicata nei pazienti che non sono idonei dal punto di vista medico a un intervento chirurgico iniziale o che presentano un alto rischio di morbidità e mortalità chirurgica, compresi quelli con metastasi epatiche e polmonari parenchimali.

12.4 Chemioterapia di mantenimento

Quasi l'80.0% delle donne con malattia in stadio avanzato che rispondono alla chemioterapia di prima linea recidivano. Sono stati condotti diversi studi per determinare se vi sia un beneficio della chemioterapia di mantenimento in questi pazienti immediatamente dopo il trattamento primario, nel tentativo di ridurre il tasso di recidiva. Questi erano tutti negativi e non ci sono prove a sostegno del mantenimento chemioterapico dopo il completamento della terapia di prima linea.

12.5 Terapia di mantenimento con i PARP-inibitori

Esistono prove crescenti a sostegno del ruolo della terapia di mantenimento con inibitori di PARP in seguito alla risposta al trattamento nella terapia di prima linea e nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivante platino-sensibile.

L'HRD è un bersaglio per gli inibitori della poli-ADP ribosio polimerasi (PARPi) a causa dei meccanismi di letalità sintetica e/o di intrappolamento di PARP. Il sistema HR coinvolge una serie di meccanismi critici di risposta al danno del DNA che proteggono la stabilità genomica attraverso la riparazione delle rotture del DNA sia del singolo che del doppio filamento. Nel dettaglio, il deficit del complesso di ricombinazione omologa (HRD) determina l'accumulo di danni nella doppia elica del DNA. Il fenomeno molecolare del HRD è causato da mutazioni con perdita di funzione e modificazioni epigenetiche di *BRCA1/2*,

mutazioni disattivanti in geni che codificano per altri fattori chiave del sistema HR come *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* e *RAD54L*, [109]. Con le proteine della via HR difettose, le cellule con fenotipo HRD sono più suscettibili all'azione degli agenti di platino, ma mantengono la stabilità genomica attraverso l'attivazione del complesso dell'enzima PARP, surrogato del complesso HR. Tuttavia, i PARP inibitori, farmaci di cui fa parte l'olaparib, hanno come bersaglio PARP [(Poli-(ADP-ribosio)-polimerasi] coinvolte in diversi processi tra cui la riparazione del DNA e l'apoptosi: disattivando la prima risposta di PARP in chi non presenta un BRCA funzionante, si induce un annullamento dei meccanismi di riparazione del DNA nelle cellule neoplastiche con la conseguente morte delle cellule malate [110].

Nello studio SOLO1, pazienti con carcinoma ovarico endometrioides sieroso/di grado elevato di stadio III e IV, una mutazione germinale o somatica nei geni *BRCA1* o *2* e una risposta almeno parziale alla chemioterapia adiuvante a base di platino sono state randomizzate al mantenimento con olaparib o placebo.[111] Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte pari al 70.0% è stata osservata per olaparib (HR 0.3) con una sopravvivenza libera da progressione mediana non raggiunta rispetto a 13.8 mesi con placebo. Il doppio dei pazienti era libero da progressione dopo 3 anni (60.4% contro 26.9%), un dato senza precedenti. Più recentemente sono stati riportati dati di follow-up a 5 anni; a 5 anni, il 48.0% dei pazienti randomizzati a 2 anni di olaparib era libero da progressione rispetto al 21.0% nel braccio placebo. La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 56 mesi rispetto a 13.8 mesi (HR 0,33).

Nello studio PAOLA, i pazienti con tumori sierosi di grado elevato di stadio III-IV, indipendentemente dallo *stato BRCA* e da una risposta almeno parziale, sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento con bevacizumab o bevacizumab più olaparib. [112] La sopravvivenza libera da progressione

mediana è stata di 16.6 mesi rispetto a 22.1 mesi (placebo rispetto a olaparib); nel gruppo *BRCA-mutato*, la sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 21.7 mesi rispetto a 37.2 mesi e nel gruppo HRD escluso *BRCA*, la sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 16.6 mesi rispetto a 28.1 mesi. Tuttavia, nel gruppo HRD negativo o sconosciuto, la sopravvivenza mediana libera da progressione non ha mostrato differenze (16.0 mesi vs 16.9 mesi). Il disegno PAOLA non includeva la monoterapia con olaparib, rendendo difficile accertare il contributo di bevacizumab. Lo studio VELIA ha randomizzato pazienti con cancro ovarico in stadio avanzato a: (1) chemioterapia con platino e paclitaxel (controllo); (2) veliparib con chemioterapia e (3) veliparib con chemioterapia seguito da veliparib mantenimento.[113] È stato riscontrato un beneficio significativo dall'aggiunta di veliparib alla chemioterapia e al mantenimento. Nel gruppo con mutazione *BRCA*, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 22 mesi rispetto a 34.7 mesi; nel gruppo HRD, 20.5 mesi contro 31.9 mesi; e nella popolazione intenzionale, 17.3 mesi contro 23.5 mesi. I risultati dei pazienti con funzionalità HR non sono stati riportati. Tutti gli inibitori di PARP sono associati principalmente a effetti avversi di basso grado, come nausea, affaticamento e mielosoppressione (l'anemia può essere causata da tutti, neutropenia e trombocitopenia principalmente da niraparib), che possono essere gestiti principalmente con riduzioni e interruzioni della dose. [114,115,116,117,118]

12.6 Inibitori del check point immunitario

Nel 10.0-15.0% dei tumori epiteliali dell'ovaio è presente il deficit di MMR. In particolare, Pal et al. Hanno pubblicato nel 2008 una revisione sistematica di 18 studi su 977 casi con il riscontro di tale deficit nei seguenti sottotipi: sieroso (32.0%), endometriode (29.0%), mucinoso (19.0%) e cellule chiare (18.0%). I microsatelliti sono segmenti ripetuti di DNA soggetti a errori di replicazione del DNA e questi errori vengono generalmente corretti dalle proteine del MMR

(Mismatch Repair). Le proteine MMR non funzionali o assenti determinano un aumento sostanziale delle mutazioni nelle regioni dei microsatelliti, una condizione chiamata instabilità dei microsatelliti. Tale condizione rappresenta un marcatore di risposta agli inibitori del *checkpoint* immunitario, ma tali farmaci non hanno mostrato efficacia nel cancro ovarico in monoterapia e, pertanto, non sono entrati nell'uso di routine per il cancro ovarico nella pratica clinica.

Potrebbe esserci un potenziale ruolo per gli inibitori del checkpoint immunitario nella terapia di prima linea in combinazione con la chemioterapia così come nel mantenimento, da soli o in combinazione con un inibitore della PARP o un inibitore dell'angiogenesi.

Numerosi studi stanno affrontando queste importanti domande e si attendono i risultati. Sfortunatamente JAVELIN100, era uno studio negativo.[119] Si trattava di uno studio randomizzato, in aperto, di fase 3 che ha valutato avelumab in combinazione con e/o dopo chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia in 998 pazienti con cancro epiteliale dell'ovaio precedentemente non trattato. La sopravvivenza libera da progressione non è stata migliorata rispetto al controllo, i limiti di inutilità prespecificati sono stati superati e lo studio è stato interrotto.

Lam et al., 2022, [120] hanno descritto l'uso off-label di paclitaxel e pembrolizumab in un caso di carcinoma ovarico epiteliale refrattario al platino. La risposta del paziente a pembrolizumab e paclitaxel potrebbe essere dovuta a una mutazione di MSH2. Un altro caso clinico di Jing et al.,2020, [121] di un paziente con tumore MSI-H descrive risposta completa dopo la combinazione pembrolizumab e nab-paclitaxel nel carcinoma ovarico epiteliale platinosensibile, metastatico, recidivante. Questi casi clinici evidenziano che i test per la carenza di MMR, possono portare a ulteriori opzioni terapeutiche non tradizionalmente considerate nel cancro ovarico.

13. CHIRURGIA SECONDARIA

13.1 Second look

Una laparotomia (o laparoscopia) di secondo controllo era stata precedentemente eseguita in pazienti che non avevano evidenza clinica di malattia dopo il completamento della chemioterapia di prima linea per determinare la risposta al trattamento. Sebbene abbia valore prognostico, non è stato dimostrato che influenzi la sopravvivenza e non è più raccomandato come parte dello standard di cura. [122]

13.2 Citoriduzione secondaria

La citoriduzione secondaria è definita come un tentativo di intervento chirurgico citoriduttivo in una fase successiva al completamento della chemioterapia di prima linea. Studi retrospettivi suggeriscono che i pazienti traggono beneficio se tutta la malattia macroscopica può essere rimossa, il che di solito significa pazienti con una recidiva solitaria. I pazienti con un intervallo libero da malattia superiore a 12-24 mesi e quelli con solo 1-2 siti di malattia sembrano trarre il massimo beneficio. [123,124] Il ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria è in fase di valutazione in studi clinici randomizzati.

14. DISEGNO DELLO STUDIO

14.1 Protocollo di studio

Il protocollo che definisce i metodi di studio è stato definito a priori. Lo studio è stato progettato come uno studio osservazionale a singolo centro che valuta una coorte retrospettiva, seguendo le linee guida e la checklist STROBE [125].

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche e i reports patologici di tutte le pazienti con più di 18 anni di età, con diagnosi di carcinoma ovarico sieroso di alto grado o endometrioide sottoposte a trattamento chirurgico presso il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università Federico II, Napoli, Italia, da gennaio 2020 a ottobre 2023.

Le pazienti sono state arruolate indipendentemente dall'esito chirurgico (malattia macroscopica residua o assenza di malattia macroscopica residua dopo intervento chirurgico iniziale o di intervallo).

I vetrini istologici di tutte le pazienti che soddisfacevano i criteri di selezione sono stati rivisti al fine di confermare la diagnosi iniziale di carcinoma ovarico sieroso di alto grado o endometrioide. Per ciascuna paziente inclusa nello studio abbiamo valutato lo stato MSI, HRD e lo stato mutazionale BRCA1 e BRCA2.

In base a criteri di selezione definiti a priori, abbiamo escluso: tumori ovarici di origine non epiteliale, tumori ovarici a basso potenziale maligno (ad esempio tumori borderline) o mucinosi, cancro endometriale primario sincrono, altri tumori maligni negli ultimi 5 anni.

14.2 Outcomes dello studio

Ad oggi non sono noti i meccanismi di resistenza ai PARP inibitori. Vari studi hanno identificato una potenziale coesistenza di mutazioni *BRCA1/BRCA2* (*BRCAm*), bersaglio per i PARP inibitori, ed elevata instabilità dei microsatelliti (MS) (MSI-H). Tuttavia, questi studi non hanno valutato se tali mutazioni *BRCA1* o *BRCA2* hanno contribuito a determinare un deficit di ricombinazione omologa (HRD) o sensibilità ai PARP inibitori. Nel recente studio di Ethan S. Sokol, [126] è stato osservato che i campioni MSI-H presentavano un tasso di mutazione in *BRCA1/2* più elevato rispetto ai campioni con MSS status; le mutazioni *BRCA* riscontrate erano generalmente monoalleliche e non erano associate a perdita genomica di eterozigosi. In questo lavoro vengono descritte le storie cliniche di due pazienti con cancro alla prostata con *BRCAm* e MSI-H concomitanti, che non hanno risposto alla terapia con i PARP inibitori, ma hanno mostrato sensibilità alla successiva terapia con farmaci anti-proteina 1 della morte cellulare programmata. Questi risultati suggeriscono che la coesistenza di *BRCAm* e MSI potrebbe non provocare sensibilità agli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi.

Da qui l'obiettivo del nostro studio, nato al fine di analizzare i modelli di coesistenza o di mutua esclusività tra MSI e instabilità genomica correlata non solo a *BRCA mutato*, ma anche a *BRCA wilde type* / HRD positivo.

Gli outcomes dello studio sono stati:

- valutare la coesistenza del MSI status in pazienti profilati per mutazioni patogenetiche nei geni *BRCA1/2*;
- valutare la coesistenza del MSI status con fenotipo HRD, indipendentemente dallo stato mutazionale dei geni *BRCA1/2*.

14.3 Metodi istologici e immunoistochimici

Per ciascuna di queste pazienti è stato estratto il DNA dai campioni di tessuto attraverso kit di estrazione degli acidi nucleici (Qiaamp Mini kit, Qiagen) seguendo un protocollo ottimizzato. La valutazione del MSI status è stata realizzata mediante amplificazione diretta di 5 loci microsatellitari (mono e dinuclotidici), BAT25, BAT26, D2, D5, D17 descritti dal pannello Bethesda (ref) e successivamente analizzati effettuando una elettroforesi capillare su piattaforma microfluidica TapeStation 4200 (Agilent) seguendo le indicazioni del saggio. Abbiamo, infine, confrontato il profilo di amplificazione di ciascun campione di tessuto tumorale con il corrispondente prelievo di tessuto sano non neoplastico mediante software di analisi proprietario della piattaforma. Il confronto ci ha permesso di interpretare il risultato attraverso tre classi diagnostiche:

MSI-H ($\geq 2/5$ loci instabili); MSI-L (1/5 instabile) ed MSS (nessun locus instabile).

In ogni campione abbiamo inoltre valutato lo status mutazionale dei geni *BRCA 1* e *BRCA 2* e HRD score mediante sequenziamento genico di nuova generazione (NGS). In particolare, abbiamo utilizzato un pannello disponibile in commercio (HRD focus panel, AmoyDX) per la simultanea valutazione delle alterazioni molecolari nei geni *BRCA1/2* e del HRD score. Quest'ultimo biomarcatore è stato calcolato attraverso software di analisi proprietario integrando tre figure genomiche (perdita di eterozigotà, squilibrio allelico telomerico e transizioni su larga scala) nella valutazione del valore di instabilità attraverso cut off GSS (Genomic stability score) ≥ 50 . Attraverso questo saggio, si definisce HRD positive un paziente caratterizzato da un valore ≥ 50 , HRD negative in caso contrario.

14.4 Eticità dello studio

Lo studio è stato eseguito in conformità alla dichiarazione di Helsinki. Tutti le pazienti incluse hanno firmato un consenso informato scritto per l'uso dei loro campioni biologici a fini di ricerca e tutti i dati sono stati resi anonimi per impedire l'identificazione dei soggetti.

15. RISULTATI

Nel nostro studio abbiamo arruolato n=32 pazienti sottoposte ad intervento chirurgico stadiativo o citoriduttivo da gennaio 2020 a ottobre 2023 presso il Dipartimento ad attività integrata Materno-Infantile.

La media $\pm$ deviazione standard (DS) dell'età è di 62.3 ± 11.4 anni.

In particolare, n=31 pazienti (96.9%) avevano diagnosi istologica di carcinoma ovarico sieroso di alto grado, 1 paziente (3.1%) di carcinoma ovarico endometrioide (Figura 4).

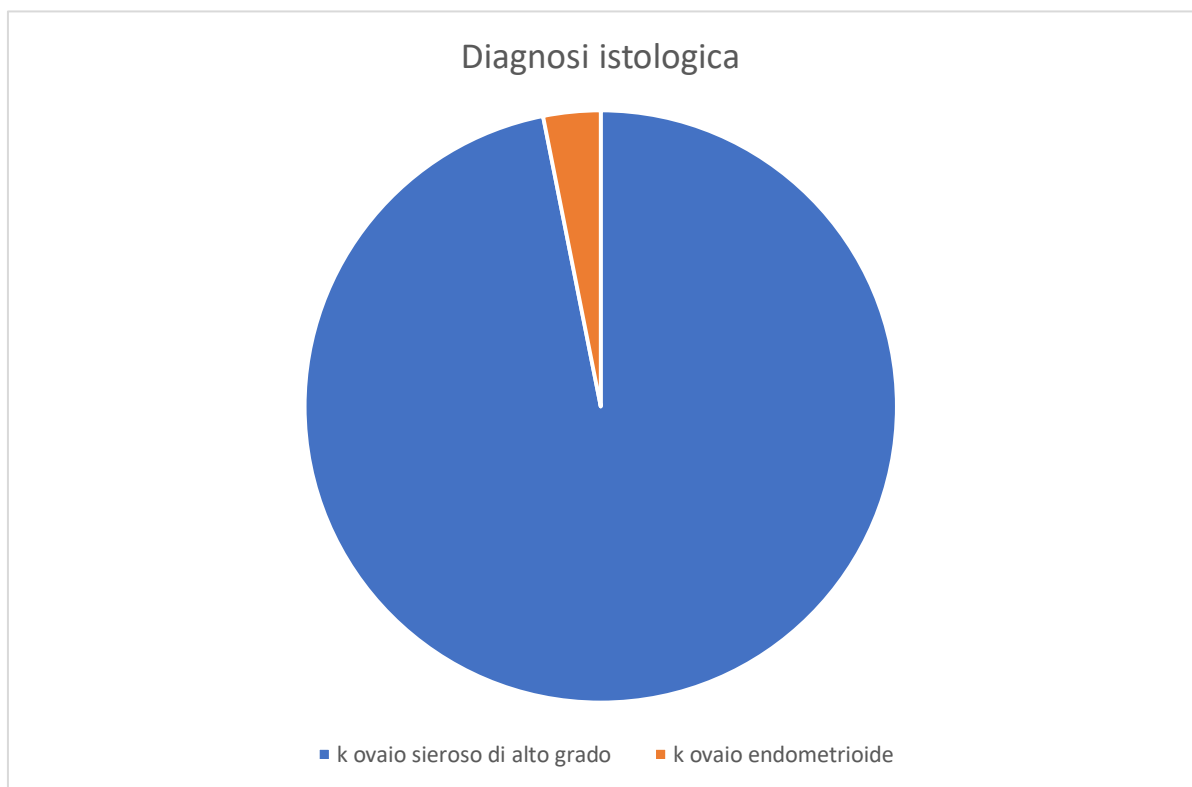


Figura 4: Grafico rappresentante la diagnosi istologica delle 32 pazienti incluse nello studio: 31 pazienti hanno diagnosi di carcinoma ovarico sieroso di alto grado (96.9%) e 1 paziente di carcinoma ovarico endometrioide (3.1%)

Per quanto concerne lo stato mutazionale di *BRCA1/2*, sono state riscontrate mutazioni patogenetiche (*BRCAm*) in n=23 pazienti (71.8% [23/32]). Nello specifico n=15 pazienti (46.8% [15/32]) presentavano mutazioni clinicamente rilevanti in *BRCA1*, n=8 (25.0% [8/32]) in *BRCA2* (Figura 5; Tabella 1).

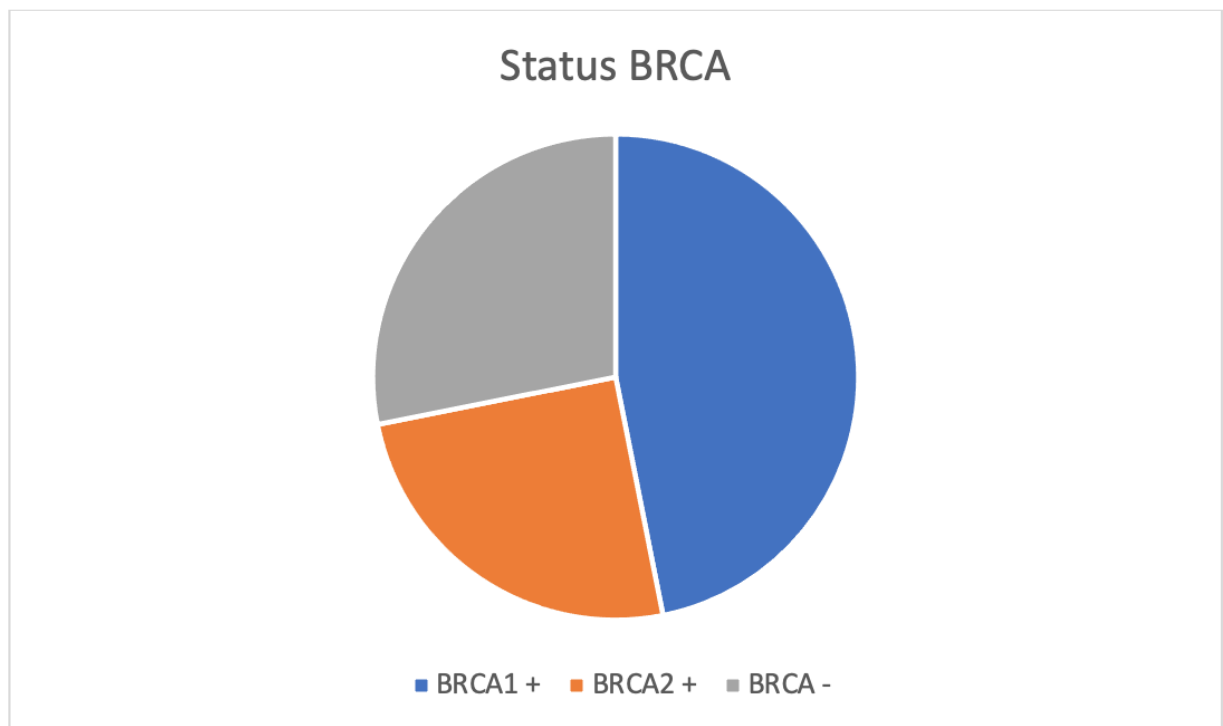


Figura 5: Grafico rappresentante lo stato mutazionale di *BRCA1/2* delle 32 pazienti incluse nello studio: in 15 pazienti (46.8%) sono presenti mutazioni di *BRCA1*, in 8 pazienti (25.0%) di *BRCA2*, in 9 pazienti non sono state registrate mutazioni di *BRCA 1/2* (28.1%).

PZ	BRCA status		MAF %	Gene
1	c.4484G>T	p.Arg1495Met	71,10%	BRCA1
2	c.1600C>T	p.Gln534X	66,50%	BRCA1
3	c.2487_2488insCCCCT	p.Lys830fs	76,40%	BRCA1
4	c.67+1G>A	IVS2+1G>A	64,40%	BRCA2
5	c.5123C>A	p.Ala1708Glu	56,40%	BRCA1
6	c.3215T>G	p.Leu1072Ter	58,60%	BRCA1
7	c.2808_2811del	p.Ala938Profs	93,09%	BRCA1
8	c.3860del	p.Asn1287fs	34,77%	BRCA2
9	c.4131_4132insTGAGGA	p.Thr1378Ter	67,41%	BRCA2
10	c.5946delT	p.Ser1982fs	53,50%	BRCA2
11	c.5431C>T	p.Gln1811Ter	86,01%	BRCA1
12	6468_6469delTC	p.Gln2157Ilefs	24,78%	BRCA2
13	c.181T>G	p.lys61Gly	63,23%	BRCA1
14	c.2995_2996delCTinsTA	p.Leu999Ter	94,38%	BRCA1
15	c.5467G>A	p.Ala1823Thr	73,32%	BRCA1
16	c.3756_3759delGTCT	p.Ser1253Argfs	71,31%	BRCA1
17	c.3860del	p.Asn1287fs	100,00%	BRCA2
18	c.5123C>A	p.Ala1708Glu	88,10%	BRCA1
19	WT	/	/	/
20	c.5504G>A	p. R183Q		BRCA1
21	c.8744del	p.Ala2915ValfsTer12		BRCA2
22	WT	/	/	/
23	WT	/	/	/
24	WT	/	/	/
25	VUS c.964G>A	p.Ala322Thr		BRCA1
26	VUS c.9006A>T	p.Glu3002Asp		BRCA2
27	c.3229_3229delAG	p.Gly1077Alafs		BRCA1
28	WT	/	/	/
29	WT	/	/	/
30	WT	/	/	/
31	WT	/	/	/
32	WT	/	/	/

Tabella 1: Nella tabella vengono illustrati i risultati delle analisi eseguite per la definizione del *BRCA status* delle pazienti incluse nello studio.

Per quanto concerne la valutazione del HRD score, non abbiamo dati disponibili in n=18 pazienti, n=12 pazienti hanno mostrato positività all'instabilità genomica con un GSS score > 50 (85.7 % [12/14]), n=2 pazienti non hanno mostrato positività all'instabilità genomica con GSS score <50 (14.3 % [2/14]) (Figura 6; Tabella 2).

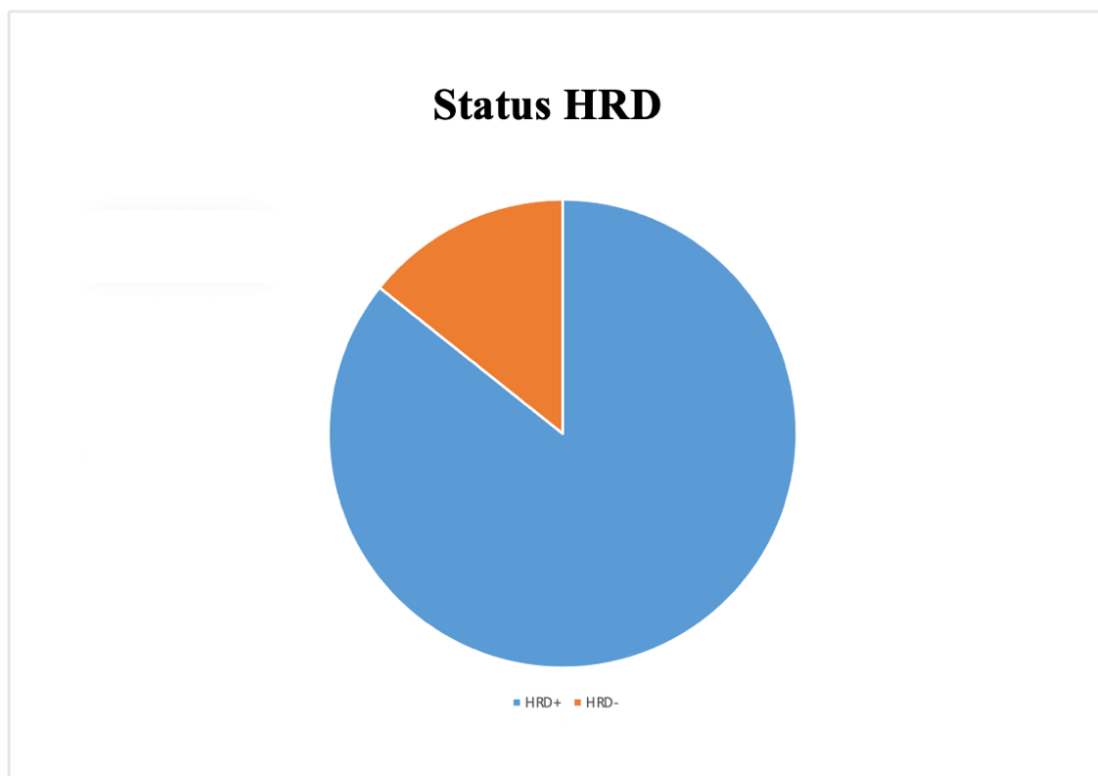


Figura 6: Grafico rappresentante lo status HRD delle 14 pazienti di cui è disponibile lo score GSS: 12 pazienti (85.7%) mostrano instabilità genomica con un GSS score > 50, 2 pazienti (14.3%) non mostrano instabilità genomica con un GSS score <50.

PZ	HRD score (GSS)
1	non disponibile
2	non disponibile
3	non disponibile
4	non disponibile
5	non disponibile
6	non disponibile
7	non disponibile
8	non disponibile
9	non disponibile
10	non disponibile
11	non disponibile
12	non disponibile
13	non disponibile
14	non disponibile
15	non disponibile
16	non disponibile
17	non disponibile
18	non disponibile
19	77.1
20	91.5
21	96.7
22	99.5
23	81
24	95.1
25	4.7
26	10
27	95,8
28	64.3
29	99
30	72
31	98,8
32	99,7

Tabella 2: Nella tabella vengono illustrati i risultati del HRD score (GSS) delle pazienti incluse nello studio.

L'instabilità dei microsatelliti non è stata valutabile in n=4 pazienti, n=9 pazienti (32.1% [9/28]) sono risultate positive al MSI status, n=19 pazienti (67.9% [19/28]) MSS (Tabella 3). In particolare, delle pazienti con MSI status, n=4 pazienti (14.3% [4/28]) esprimevano un fenotipo MSI-H(MSI-H), n=5 pazienti (17.8% [5/28]) (MSI-L) (Figura 7; Tabella 3).

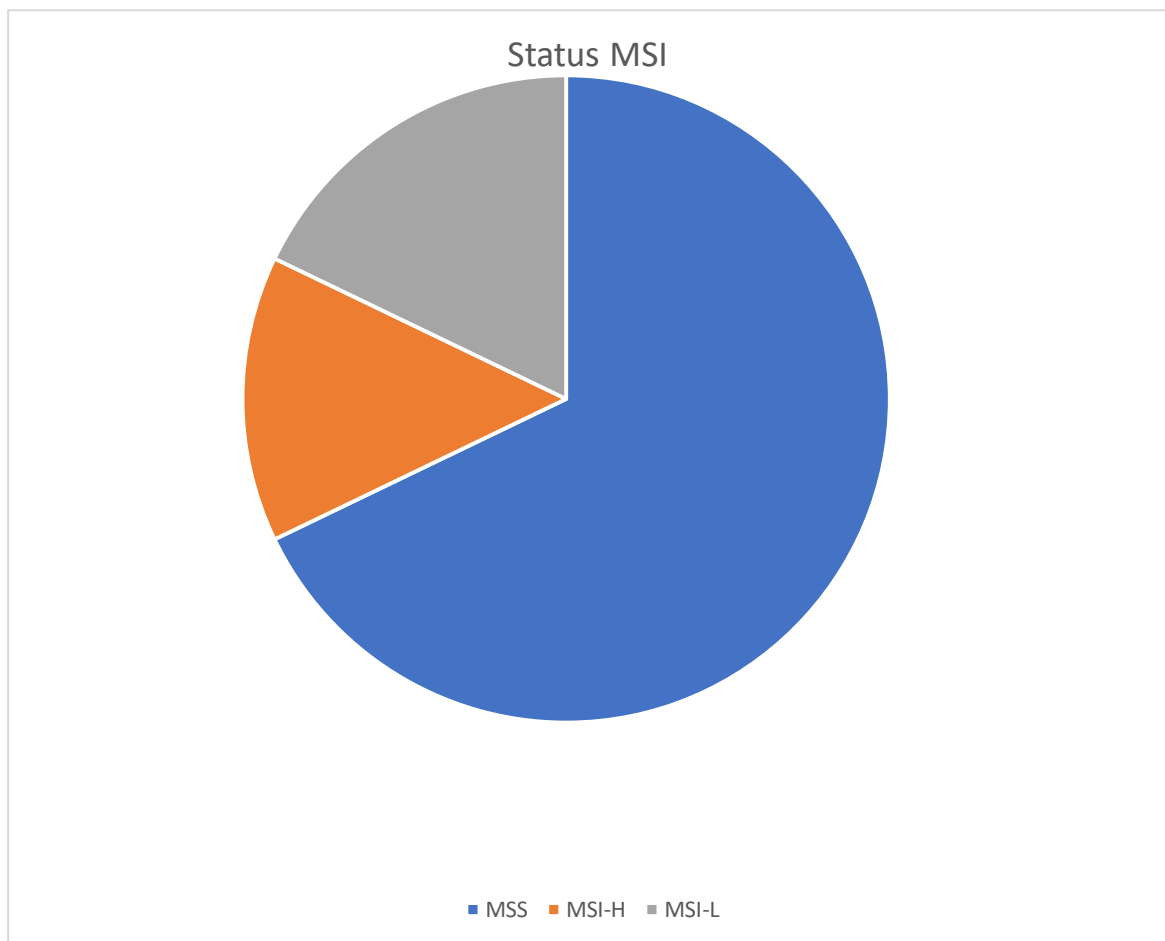


Figura 7: Grafico rappresentante l'instabilità dei microsatelliti delle 28 pazienti in cui è stato valutato lo status MSI: 19 pazienti (67.9 %) non presentano instabilità dei microsatelliti (MSS), 4 pazienti (14.3%) esprimono un fenotipo MSI-H(MSI-H), 5 pazienti (17.8%) (MSI-L).

PZ	D2	D5	D17	Bat25	Bat26	MSI status
1	S	S	S	S	S	MSS
2	S	S	S	S	S	MSS
3	S	I	S	S	S	MSI-L
4	I	S	S	S	S	MSI-L
5	S	S	S	S	S	MSS
6	S	I	S	I	S	MSI-H
7	S	S	S	S	S	MSS
8	S	S	S	S	S	MSS
9	S	S	S	I	S	MSI-L
10	S	S	S	S	S	MSS
11	S	S	S	S	S	MSS
12	S	I	S	I	S	MSI-H
13	S	I	I	S	S	MSI-H
14	S	S	S	S	S	MSS
15	S	I	S	S	S	MSI-L
16	S	S	S	S	S	MSS
17	S	S	S	S	S	MSS
18	S	S	S	S	S	MSS
19	S	S	S	S	S	MSS
20	S	S	S	S	S	MSS
21	S	S	S	S	S	MSS
22	S	I	S	S	S	L-MSI
23	S	S	S	S	S	MSS subottimale
24	S	S	S	S	S	MSS subottimale
25				S	S	FALLITO
26	S	I	I	S	I	MSI-H
27	S	S	S	S	S	MSS
28	S	S	S	S	S	MSS
29	S	S	S	S	S	MSS subottimale
30	S	S	S	S	S	MSS
31	S	S	S	S	S	MSS
32	S	S	S	S	S	MSS

Tabella 3: Nella tabella viene illustrata la valutazione del MSI status ottenuta mediante amplificazione diretta di 5 loci microsatellitari.

Considerando le n=28 pazienti in cui abbiamo eseguito l'analisi sia del MSI status che dell'assetto mutazionale dei geni *BRCA1/2*:

- in n=8 pazienti è stata riscontrata la coesistenza del MSI(H/L) status e *BRCA 1/2 mutato* (28.6% [8/28]) (Figura 8).

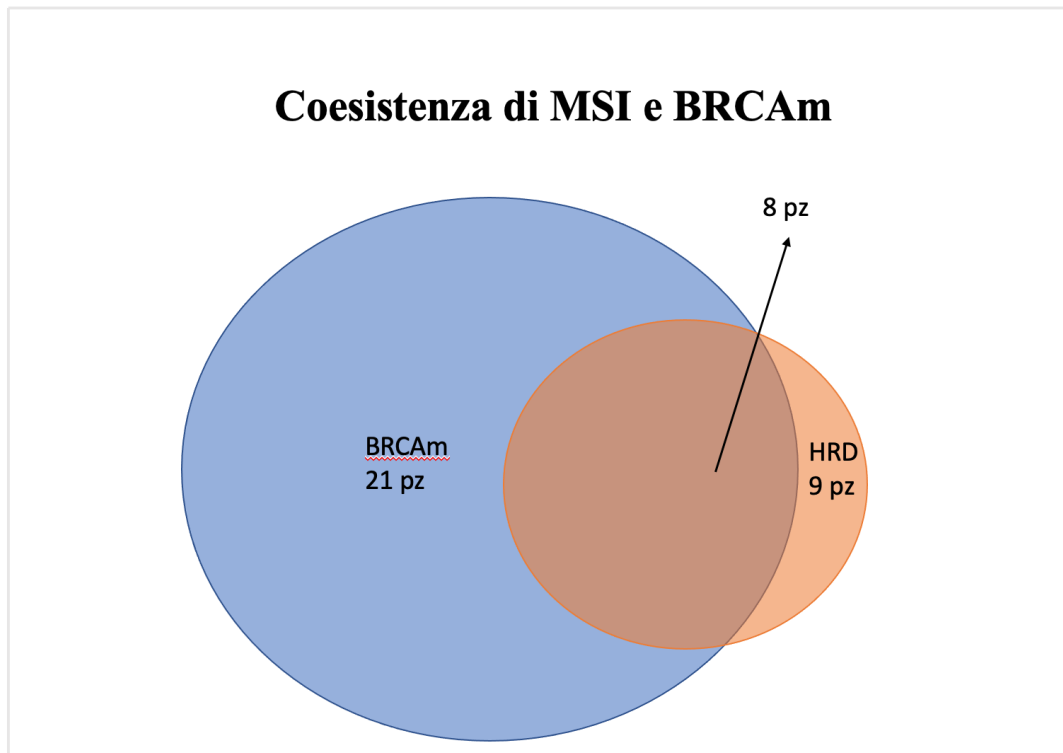


Figura 8: Grafico rappresentante la coesistenza del MSI(H/L) status e *BRCA 1/2 mutato* in 8 pazienti (28.6%).

Per quanto concerne la coesistenza di MSI(H/L) status e *BRCAm*, l' 88.9% [8/9] dei tumori MSI(H/L) è *BRCAm*, versus il 73.7 % [14/19] dei tumori MSS (Figura 9).

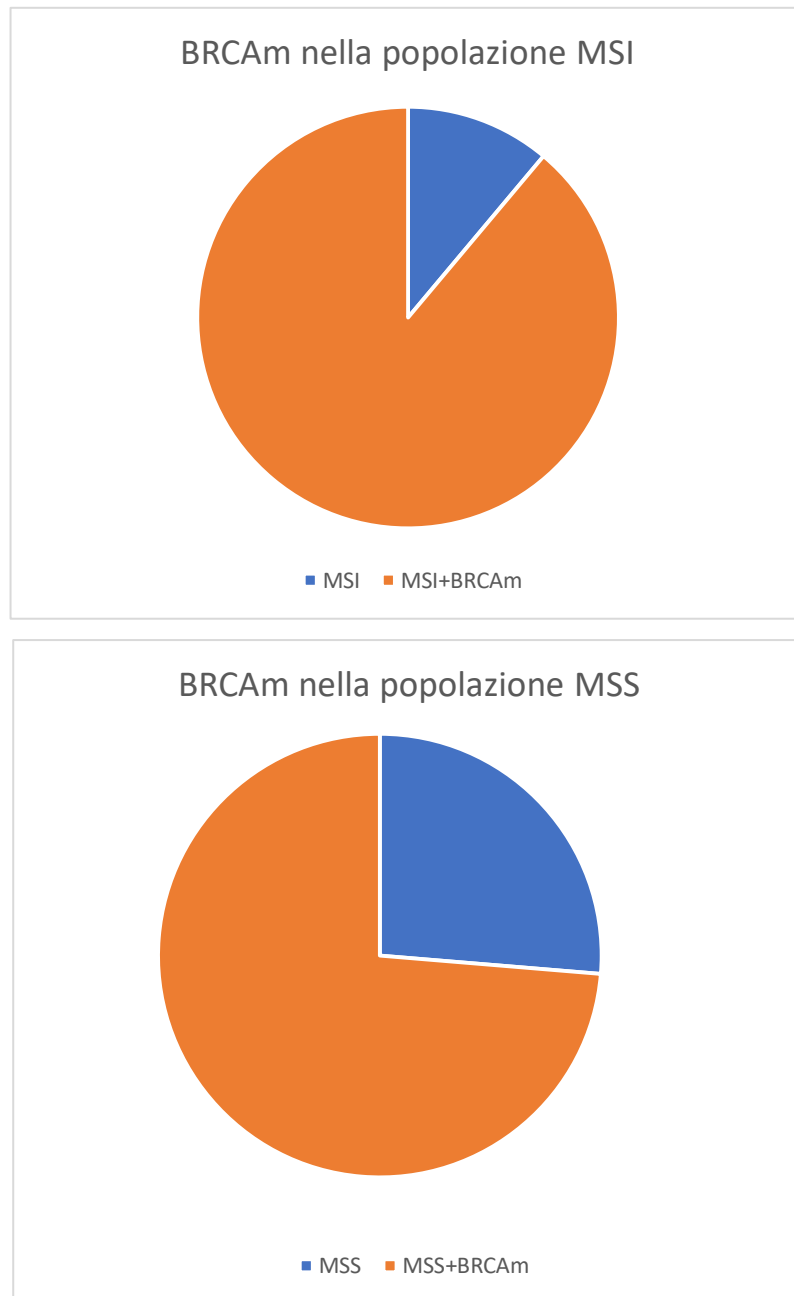


Figura 9: Grafici rappresentanti che i campioni MSI presentano un tasso di mutazione in *BRCA1/2* più elevato rispetto ai campioni caratterizzati da MSS status (88.9% [8/9] in MSI versus 73.7 % [14/19] in MSS).

Considerando le n=10 pazienti in cui abbiamo eseguito l'analisi sia del MSI status che dell'assetto mutazionale dei geni *BRCA1/2* e HRD:

- in n=1 paziente è stata riscontrata la coesistenza del MSI(H/L) status e *BRCA 1/2 mutato* (10.0% [1/10]);
- in n=1 paziente 10.0 % [1/10]) abbiamo registrato la coesistenza di MSI(H/L) status e positività al HRD score ($GSS \geq 50$) (figura 10);
- In n=8 pazienti (80.0% [8/10]) abbiamo registrato la coesistenza di MSS e positività al HRD score ($GSS \geq 50$);
- in 3 pazienti caratterizzate da MSS status (30.0% [3/10]) è emersa la coesistenza di mutazioni clinicamente rilevanti nei geni *BRCA1/2* e positività al HRD score ($GSS \geq 50$)

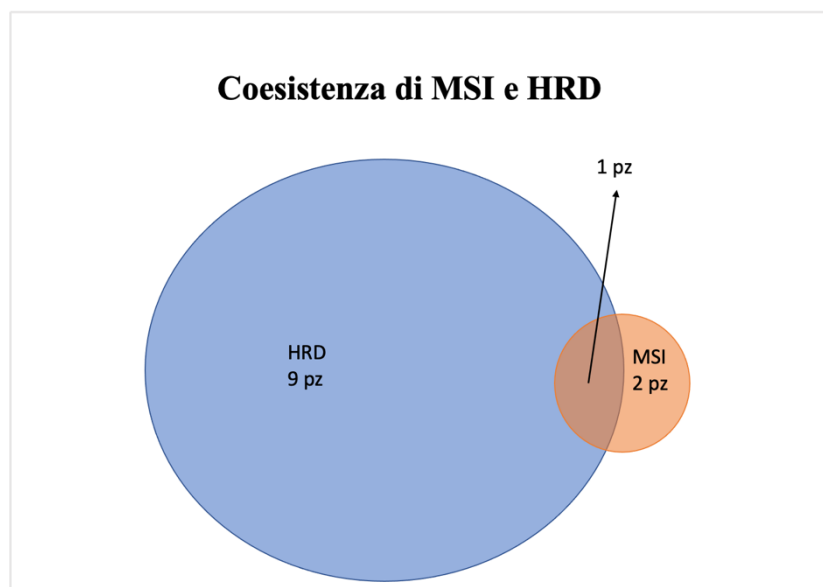


Figura 10: Grafico rappresentante la coesistenza di MSI(H/L) status e positività al HRD score ($GSS \geq 50$) in 1 pz (10.0%).

In tale popolazione in cui abbiamo eseguito l'analisi sia del MSI status che dell'assetto mutazionale dei geni *BRCA1/2* e HRD, abbiamo osservato che delle n=2 pazienti MSI, il 50.0% [1/2] presenta positività all'HRD, mentre nelle pazienti MSS la percentuale di positività al HRD è 100.0% [8/8].

16. DISCUSSIONE

Recentemente, il progresso scientifico ha notevolmente ampliato il panorama dei biomarcatori clinicamente rilevanti nella gestione delle pazienti. Oltre alla valutazione dell'assetto mutazionale dei geni *BRCA1/2* cruciali nella selezione delle pazienti al trattamento con PARPi, la valutazione del HRD score ha identificato un nuovo biomarcatore che conferisce selettività di risposta alle pazienti affette da carcinoma ovarico al trattamento con PARPi. Nell'ambito dei meccanismi di instabilità genomica, la caratterizzazione del MSI status. Convenzionalmente considerato biomarcatore diagnostico nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto, la valutazione del MSI status si è dimostrata valida nella selezione "agnostica" dei pazienti positivi al MSI-H status al trattamento con ICI. Le differenti manifestazioni dell'instabilità genomica sono state oggetto di valutazione in questo lavoro di tesi.

Dai risultati del nostro lavoro si evince che nel carcinoma ovarico posso coesistere MSI status e instabilità genomica correlata a mutazioni *BRCA1/2*. Il nostro lavoro, in accordo con i risultati del lavoro di Ethan S. Sokol che aveva incluso campioni non soltanto di carcinoma ovarico, ha identificato che i campioni MSI presentano un tasso di mutazione in *BRCA1/2* più elevato rispetto ai campioni caratterizzati da MSS status (88.9% [8/9] in MSI versus 73.7% [14/19] in MSS).

Nella popolazione in cui abbiamo eseguito l'analisi sia del MSI status che dell'assetto mutazionale dei geni *BRCA1/2* e dell'HRD, per quanto concerne la coesistenza delle cicatrici molecolari MSI e HRD, in n=1 paziente 10.0 % [1/10] abbiamo registrato la coesistenza di MSI(H/L) status e positività al HRD score (GSS $\geq$ 50). In particolare, abbiamo osservato che delle due pazienti MSI il 50.0% [1/2] presentava HRD, mentre tutte le pazienti con MSS sono risultate e positive per HRD (100% [8/8]).

Tali dati suggerisce che la coesistenza MSI status e HRD score potrebbe essere svantaggiosa per la cellula tumorale.

L'individuazione di nuove classi di farmaci, in grado di colpire selettivamente i target molecolari, sta modificando l'approccio terapeutico delle patologie ginecologiche-oncologiche. L'utilizzo dei PARP inibitori ha rivoluzionato il trattamento del carcinoma ovarico platino-sensibile, migliorando sensibilmente la sopravvivenza di queste pazienti. Le pazienti che più beneficiano di questo trattamento sono quelle che presentano una o più mutazioni dei geni *BRCA1* e *2* oppure un deficit della ricombinazione omologa (Homologous Recombination Deficiency, HRD).

Data l'importanza clinica della profilazione molecolare per HRD, MSI e *BRCA* per la definizione del trattamento farmacologico da adottare per le pazienti con cancro ovarico, è necessario eseguire lo studio su un campione di pazienti più ampio per confermare la possibilità di coesistenza in pazienti MSI anche di *BRCA mutato* o HRD.

Qualora tale coesistenza venisse confermata, sarà utile raccogliere dati circa la risposta al trattamento farmacologico in queste pazienti in modo da definire se la coesistenza di questi due meccanismi di instabilità genomica possa rappresentare un meccanismo di resistenza ai PARP inibitori.

Inoltre, ulteriori studi possono essere eseguiti per valutare i risultati di una associazione degli inibitori del check point immunitario ai PARP inibitori in questi pazienti. Sono fortemente necessarie iniziative di collaborazione per studi multicentrici e clinici per accelerare i progressi in questo campo e, in definitiva, migliorare la cura delle donne con cancro ovarico.

REFERENZE

- [1] Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, Eds. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology, 7th edn. Wolters Kluwer Health; 2020.
- [2] Scully RE, Young RH, Clements PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligaments. Atlas of Tumor Pathology. Third series. Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70:7- 30.
- [4] 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;71:209- 249.
- [5] Jemal, A., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(23): p. 1672-94.
- [6] Harries, M. and M. Gore, Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. Lancet Oncol, 2002. 3(9): p. 529-36.
- [7] Köbel M., Kalloger S.E., Boyd N., McKinney S., Mehl E., Palmer C., Leung S., Bowen N.J., Ionescu D.N., Rajput A., et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: Implications for biomarker studies. PLoS Med. 2008;5:e232. doi: 10.1371/journal.pmed.0050232.
- [8] Peres L.C., Cushing-Haugen K.L., Kobel M., Harris H.R., Berchuck A., Rossing M.A., Schildkraut J.M., Doherty J.A. Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. J. Natl. Cancer Inst. 2019;111:60–68. doi: 10.1093/jnci/djy071.
- [9] Köbel M., Rahimi K., Rambau P.F., Naugler C., Le Page C., Meunier L., de Ladurantaye M., Lee S., Leung S., Goode E.L., et al. An Immunohistochemical

Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016;35:430–441. doi: 10.1097/PGP.0000000000000274.

[10] Kobel M, Young KE, The evolution of ovarian carcinoma subclassification. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 14;14(2):416. doi: 10.3390/cancers14020416.

[11] 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.

[12] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E; Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2016; 27 (suppl5):v103-v110.

[13] Gershenson D.M. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann. Oncol.* 2016; 27 (Suppl. 1): i45–i49.

[14] 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.

[15] Babaier A, Ghatage P Mucinous cancer of the ovary: overview and current status. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:52.

[16] 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.

[17] Matias-Guiu X, Stewart CJR Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology.* 2018 ;50:190-204.

[18] Gadducci A, Multinu F, Cosio S, Carinelli S, Ghioni M, Aletti GD. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2021; 162:741-750.

- [19] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:183-203.
- [20] Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898.
- [21] Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
- [22] Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016;34:2888-2898.
- [23] Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol* 2018;4:516-521.
- [24] Sung HK, Ma SH, Choi JY, et al. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health* 2016;49:349-366.
- [25] McGuire V, Hartge P, Liao LM, et al. Parity and Oral Contraceptive Use in Relation to Ovarian Cancer Risk in Older Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1059-1063.
- [26] Bethea TN, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. A prospective study of reproductive factors and exogenous hormone use in relation to ovarian cancer risk among Black women. *Cancer Causes Control* 2017;28:385-391.
- [27] Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2017;28:415-428.
- [28] van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011;26:3456-3465.
- [29] Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Health* 2017;23:183-198.

- [30] Huang T, Tworoger SS, Willett WC, et al. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2019;30:303-309.
- [31] Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:1107-1115.
- [32] Dixon SC, Nagle CM, Thrift AP, et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2016;45:884-895.
- [33] Faber MT, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control* 2013;24:989-1004.
- [34] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Gaitskell K, et al. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-956.
- [35] Gram IT, Lukanova A, Brill I, et al. Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2204-2210.
- [36] Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, et al. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2008;112:1169-1177.
- [37] Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;103:1122-1129.
- [38] Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reprod Toxicol* 2019;90:88-101.
- [39] Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333.
- [40] Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for

Stratified Surveillance Strategies. JAMA Oncol 2017.

[41] Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M, et al. Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in a Group of 333 Patients. Cancers (Basel) 2018;10.

[42] Kurian AW, Ward KC, Howlader N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. J Clin Oncol 2019;37:1305-1315.

[43] Grzelak MM, Chmura Ł, Wróbel PM, Adamek D, Lankosz M, Jach R, Welter E. J Trace Elem Investigation of the role and chemical form of iron in the ovarian carcinogenesis process. Med Biol. 2020; 60:1-7.

[44] Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227.

[45] Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. Gynecol Oncol 2010;119:7-17.

[46] American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2011;117:742-746.

[47] Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. Lancet Oncol 2012;13:285-291.

[48] Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:945-956.

[49] Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. Int J Cancer.

- [50] Marchetti C, De Felice F, Perniola G, et al. Screening program in ovarian cancer: A logical step in clinical management? A meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2018;42:235-240.
- [51] Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-1210
- [52] Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319:595-606.
- [53] Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340.
- [54] Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:775-782.
- [55] Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2014;121 Suppl 7:35-39.
- [56] Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003.
- [57] Jenkins V, Fallowfield L, Langridge C, et al. Psychosocial Factors Associated With Withdrawal From the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening After 1 Episode of Repeat Screening. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1519-1525.
- [58] Andersen MR, Drescher CW, Zheng Y, et al. Changes in cancer worry associated with participation in ovarian cancer screening. *Psychooncology* 2007;16:814-820.
- [59] Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and

mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-956.

[60] Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:1483-1490.

[61] Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD012464.

[62] Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e48- e65.

[63] Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150.

[64] Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49:132-141.

[65] Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers.

[66] Skates SJ, Greene MH, Buys SS, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res* 2017;23:3628-3637.

[67] Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1411-1420.

- [68] Lai T, Kessel B, Ahn HJ, Terada KY. Ovarian cancer screening in menopausal females with a family history of breast or ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e41.
- [69] Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57.
- [70] Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-1342
- [71] Cramer DW, Bast RC, Jr., Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:365-374.
- [72] Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:303-306.
- [73] 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; 26:87-89.
- [74] Amin MB, Greene FL, Edge SB The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99.
- [75] Soslow RA, Han G, Park KJ, et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25:625-636.
- [76] Kalloger SE, Köbel M, Leung S, et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Mod Pathol*. 2011;24:512-521.
- [77] Roh MH, Yassin Y, Miron A, et al. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol*. 2010;23:1316-1324.

- [78] Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1220-1224.
- [79] Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, Eds. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, 7th edn. Wolters Kluwer Health; 2020.2.
- [80] Scully RE, Young RH, Clements PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligaments. *Atlas of Tumor Pathology*. Third series. Armed Forces Institute of Pathology; 1998
- [81] Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol*. 2001;80:341- 345
- [82] Kurman RJ, IeM S. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:151- 160.6.
- [83] Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:3- 9
- [84] Deffieux X, Morice P, Thoury A, Camatte S, Duvillard P, Castaigne D. Anatomy of pelvic and para-aortic nodal spread in patients with primary fallopian tube carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2005;200:45- 48.
- [85] Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Trope CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89:2076-2084.
- [86] Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1991;40:103- 106.
- [87] Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant

ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:113-125.

[88] Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1030- 1035.

[89] Young V, O'Connell PR, Keane FB. The role of adjuvant therapy in the management of node negative breast cancer. *Ir Med J.* 1990;83:34- 35.

[90] Bell J, Brady M, Lage J, et al. A randomized phase III trial of three versus six cycles of carboplatin and aclitaxel as adjuvant treatment in early stage ovarian epithelial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;102:432- 439.

[91] Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG.* 2005;112:857-865.

[92] Lataifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2005;45:211- 214.

[93] Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, Eds. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, 7th edn. Wolters Kluwer Health; 2020.

[94] Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull.* 2011;58:A4331.

[95] Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek JS, Hacker NF, Eds. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology*, 7th edn. Wolters Kluwer Health; 2020.

- [96] Deffieux X, Morice P, Thoury A, Camatte S, Duvillard P, Castaigne D. Anatomy of pelvic and para-aortic nodal spread in patients with primary fallopian tube carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2005;200:45- 48.
- [97] Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Trope CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89:2076-2084.
- [98] Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:1030- 1035.
- [99] Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983;61:413- 420.
- [100] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:1248- 1259.
- [101] 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- 832.
- [102] Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943- 953.
- [103] 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- 257.
- [104] Vergote I, Coens C, Nankivell M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:1680- 1687.

- [105] Kumar L, Pramanik R, Kumar S, Bhatla N, Malik S. Neoadjuvant chemotherapy in gynaecological cancers – implications for stag-ing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:790- 801.
- [106] Böhm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy Response Score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in Tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:2457- 2463.
- [107] Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;335:1950- 1955.
- [108] Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD005340.
- [109] Lau CH, Seow KM, Chen KH. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 23;23(15):8125.
- [110] Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:49-58.
- [111] 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- 2505.
- [112] 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- 2428.
- [113] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2403- 2415.100.

- [114] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382- 1392.
- [115] Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum- sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:852- 861.
- [116] 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-Ov-21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1274-1284.
- [117] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:2154- 2164.
- [118] 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;390:1949- 1961.
- [119] Ledermann JA, Colombo N, Oza AM, et al. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(Suppl 1):13- 14.
- [120] Lam C., Ha K., Hakam A., Shahzad M.M.K. Off-label use of paclitaxel and pembrolizumab in a case of platinum refractory epithelial ovarian cancer and extensive thromboembolism. *Gynecol. Oncol. Rep*. 2022;41:100992. doi: 10.1016/j.gore.2022.100992.
- [121] Jiang J., Chen Z.-P., Zhu H.-P., Zhang Y.-Q., Qian X.-L., Zhang M., Ni C., Zuo Y. Responses of metastatic primary fallopian tube carcinoma to

pembrolizumab and nab-paclitaxel: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(28):e21203. doi: 10.1097/MD.00000000000021203.

[122] Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, et al. Long term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003;91:563- 568.

[123] Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1008- 1013.

[124] Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with re-current, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106:1933-1939.

[125] Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-1499

[126] Sokol ES, Jin DX, Fine A, Trabucco SE, et al. PARP Inhibitor Insensitivity to BRCA1/2 Monoallelic Mutations in Microsatellite Instability-High Cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022 Jun;6:e2100531.