

Il ruolo della chirurgia e gestione della malattia oligometastatica

CARCINOMA OVARICO

LA RECIDIVA NELL'ERA DEI PARP-INIBITORI



VITO CHIANTERA
S.C. di Ginecologia Oncologica
Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale"

IL CARCINOMA OVARICO epiteliale resta una neoplasia ad elevata letalità, caratterizzata da un decorso spesso lungo e scandito da plurime recidive. Nonostante una chirurgia primaria aggressiva, la chemioterapia a base di platino e le terapie di mantenimento, circa il 60% delle pazienti va incontro a recidiva dopo almeno 6 mesi dal trattamento iniziale. La gestione della recidiva è quindi il vero "campo di battaglia" del ginecologo oncologo e in questo setting si decide se e come proporre una nuova chirurgia nonché quale terapia sistematica scegliere e come integrarla con altri algoritmi di terapia loco regionale.

DALLA RECIDIVA "SINGOLA" A UN PERCORSO DI MULTIPLE RECIDIVE

Per lungo tempo la recidiva di carcinoma ovarico è stata concepita come un evento singolo a andamento "lineare" dove la valutazione della sensibilità al platino era l'unica caratteristica nella scelta della seconda linea e della eventuale citoriduzione secondaria. Oggi questo modello è ampiamente superato: la combinazione di chirurgia primaria radicale, bevacizumab e soprattutto l'avvento dei PARP-inibitori ha trasformato la storia del carcinoma ovarico in un "percorso a tappe", con recidive multiple e spesso molto diverse tra loro per biologia, timing e localizzazione.

Le recidive vanno quindi lette alla luce di molte variabili: estensione (localizzata vs diffusa), sede (linfonodale, peritoneale, parenchimale), tempo dal platino (resistente, parzialmente sensibile, sensibile), profilo molecolare (BRCA mutato, HRD, wild-type), e condizioni generali della paziente. A queste si aggiunge oggi un elemento cruciale: la storia delle terapie di mantenimento, in particolare l'esposizione pregressa a PARP-inibitori.

SELEZIONE DELLE PAZIENTI PER LA CHIRURGIA SECONDARIA

La chirurgia di citoriduzione secondaria (SCS) ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nelle pazienti con recidiva platino-sensibile, a patto di ottenere l'assenza di malattia residua. Per au-

mentare la probabilità di un intervento "a residuo zero" sono stati sviluppati negli ultimi anni alcuni score di selezione come l'AGO e il Tian, che combinano elementi clinici e chirurgici (assenza di residuo alla chirurgia primaria, ECOG favorevole, ascite minima, determinati cut-off di CA125 e iMODEL) per valutare la probabilità di una chirurgia completa con residuo assente. L'integrazione di imaging avanzato (TC, PET-TC) e la laparoscopia diagnostica consentono di affinare ulteriormente la selezione.

Negli ultimi anni, tuttavia, la popolazione che giunge alla nostra attenzione con una recidiva è cambiata. L'impiego dei PARP-inibitori in prima linea modifica il pattern di ripresa di malattia, con tempi liberi più lunghi e recidive più spesso trattabili chirurgicamente. Allo stesso tempo diminuisce la nostra conoscenza dell'andamento della malattia dopo l'eventuale trattamento chirurgico nelle corti di pazienti pretrattate con PARP inibitori vista la differenza di popolazione rispetto ai dati delle serie storiche e degli studi randomizzati che abbiamo a disposizione.

L'IMPATTO DEI PARP-INIBITORI SUL PATTERN E SULLA PROGNOSI DELLE RECIDIVE

Gli studi SOLO1 e PRIMA/ENGOT-ov26/GOG-3012 hanno inaugurato l'era dei PARP-inibitori in prima linea, con un beneficio significativo in termini di PFS e con una quota non trascurabile di pazienti che non recidivano nel lungo termine. Nelle pazienti che invece recidivano dopo PARP-i si osservano alcune caratteristiche ricorrenti: minore proporzione di malattia francamente platino-resistente, ma anche minore risposta al platino nelle recidive formalmente platino-sensibili, e un pattern di recidiva più spesso oligometastatico.

Dati più recenti suggeriscono che l'esposizione a PARP-inibitori in prima linea si associa, in caso di recidiva, a esiti peggiori dopo SCS, soprattutto nelle pazienti BRCA wild-type: la probabilità di ottenere una completa citoriduzione rimane alta, ma PFS e sopravvivenza causa-specifica risulta-



CLAUDE MONET
Donna con parasole, 1875

“

In una coorte recente di pazienti trattate con SBRT per malattia oligometastatica si sono osservati alti tassi di risposta completa, eccellente controllo locale a un anno e ottimi risultati in termini di PFS e sopravvivenza globale



no inferiori rispetto alle pazienti mai esposte. Analogamente, il mantenimento con bevacizumab o PARP-i sembra peggiorare la prognosi di chi arriva alla chirurgia con residuo macroscopico postoperatorio. Queste osservazioni non negano il valore della chirurgia, ma rendono indispensabile una selezione ancora più rigorosa e una comunicazione chiara con la paziente.

MALATTIA OLIGOMETASTATICA: CHIRURGIA, SBRT E STRATEGIE DI "RECHALLENGE"

Il fatto che, dopo PARP-i, la recidiva sia più frequentemente oligometastatica apre spazi concreti per approcci locoregionali. La chirurgia mirata delle recidine continua a garantire ottimi tassi di completa citoriduzione nelle pazienti con numero limitato di sedi e buone condizioni generali. Accanto alla chirurgia, si è affermata la radioterapia stereotassica corporea (SBRT) su linfonodi, lesioni parenchimali o impianti peritoneali selezionati.

In una coorte recente di pazienti trattate con SBRT per malattia oligometastatica si sono osservati alti tassi di risposta completa, eccellente controllo locale a un anno e ottimi risultati in termini di PFS e sopravvivenza globale. In molte di queste donne il mantenimento con PARP-inibitori è stato ripreso dopo il trattamento locale (chirurgia o SBRT) e proseguito fino a nuova progressione, supportando il concetto di "rechallenge": la recidiva limitata viene trattata localmente e la terapia di mantenimento viene riattivata. Trial in corso stan-

no valutando l'associazione fra SBRT e PARP-inibitori (per esempio niraparib) con l'obiettivo di prolungare ulteriormente la PFS.

CHIRURGIA MININVASIVA NELLA RECIDIVA

L'emergere di recidive più spesso localizzate a poche sedi ha riacceso l'interesse per la chirurgia mininvasiva nella recidiva di carcinoma ovarico. Studi retrospettivi indicano che, in centri ad alto volume, l'approccio laparoscopico o robotico è fattibile e oncologicamente sicuro in pazienti selezionate, con malattia confinata a una singola regione anatomica e numero limitato di lesioni. Il tasso di completa citoriduzione è elevato e i vantaggi in termini di minor morbilità, degenza ridotta e più rapido inizio della chemioterapia sono rilevanti.

Fattori predittivi di successo della via mininvasiva includono il numero di lesioni, la sede di recidiva e, in alcune serie, la presenza di chemioterapia neoadiuvante alla diagnosi primaria. La laparoscopia esplorativa può aiutare a confermare la fattibilità di una SCS mininvasiva senza compromettere il risultato finale. Anche in questo scenario, tuttavia, la priorità resta la completa citoriduzione: l'approccio deve essere scelto in funzione del risultato oncologico atteso, non viceversa.

MESSAGGI PRATICI PER LA PRATICA CLINICA

Per il ginecologo oncologo che si confronta quotidianamente con la recidiva di carcinoma ovari-

co nell'era dei PARP-inibitori, alcuni punti appaiono centrali:

- ① Caratterizzare la recidiva in modo multidimensionale (pattern di diffusione, timing rispetto al platino, profilo molecolare, terapie di mantenimento eseguite).
- ② Utilizzare score e imaging avanzato per selezionare le candidate alla SCS, sapendo che solo la completa citoriduzione si associa a un reale beneficio.
- ③ Sfruttare le opportunità offerte dalla malattia oligometastatica, integrando chirurgia, SBRT e strategie di "rechallenge" con PARP-inibitori.
- ④ Considerare la chirurgia mininvasiva in centri esperti e in pazienti attentamente selezionate, come strumento per ridurre l'impatto del trattamento mantenendo l'efficacia oncologica.
- ⑤ Personalizzare le decisioni alla luce dei dati di letteratura ma anche della storia individuale di malattia e delle aspettative della paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.
2. Friedlander ML, Moore KN, Colombo N, et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG-3004): 5-year follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(suppl 4):S551 (abstr 2340).
3. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-2402.
4. 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(25):2416-2428.
5. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164.
6. Marchetti C, Rosati A, Scaletta G, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer before olaparib maintenance: still getting any benefit? A case-control study. *Gynecol Oncol.* 2019;155(3):400-405.
7. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer (AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20). *N Engl J Med.* 2021;385(23):2123-2131.
8. Baek MH, Park EY, Ha HI, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40:JCO2102085.
9. Macchia G, Lazzari R, Colombo N, et al. A large, multicenter, retrospective study on efficacy and safety of stereotactic body radiotherapy in oligometastatic ovarian cancer (MITO RT1). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(3):e457-e458 (and full paper).
10. Macchia G, Lazzari R, Costantini S, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic ovarian cancer lymph node disease: the MITO-RT3/RAD phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025; in press.
11. Lazzari R, Ronchi S, D'Agostino G, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic ovarian cancer: outcome and prognostic factors. *Oncologist.* 2018;23(4):453-460.
12. Iftode C, Iftode F, Antoni D, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic and recurrent ovarian cancer: feasibility and clinical outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(2):452-460.
13. Maiorano MFP, et al. Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025;16:1620922.
14. Marchetti C, Rosati A, Scambia G, Fagotti A. Secondary cytoreduction in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: are we missing something? *Ann Transl Med.* 2019;7(Suppl 8):S372.
15. Pujade-Lauraine E, Colombo N, Glasspool R, et al. OReO/ENGOT-Ov38: a phase IIIb trial of olaparib maintenance retreatment in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 5):v330-v354.