

**La citoriduzione secondaria nel carcinoma  
ovarico nell'era della terapia di  
mantenimento:  
studio multicentrico, osservazionale,  
retrospettivo: IRFMN-OVA-9369**

*Protocollo originale, versione 1.0 del 12 febbraio 2024*

Promotore: **MaNGO Group**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

Investigatore **Dr. Francesco Raspagliesi**

Principale: *Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

## **CONTATTI**

### **INVESTIGATORE PRINCIPALE**

Dr. Francesco Raspagliesi  
Divisione di Ginecologia Oncologica  
Istituto Nazionale dei Tumori  
Via Venezian, n.1  
20133 Milano

### **RAPPRESENTANTE DEL PROMOTORE**

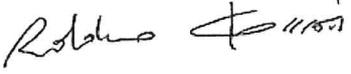
Roldano Fossati  
Mario Negri Gynecology Oncology (MaNGO) group  
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS  
Via Mario Negri, 2. 20156 Milano  
Telefono: 02 3901 4467.  
Email: [roldano.fossati@marionegri.it](mailto:roldano.fossati@marionegri.it); [mango.chirurgia@marionegri.it](mailto:mango.chirurgia@marionegri.it);

## APPROVAZIONE DEL PROTOCOLLO

La chirurgia citoriduttiva secondaria nell'era della terapia di mantenimento: studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo

### Promotore e Investigatore Principale:

Questo protocollo è stato rivisto e approvato dall' Investigatore Principale e dal Promotore

Francesco Raspagliesi (Investigatore Principale)	 Firma	 Data
Roldano Fossati (Rappresentate del Promotore)	 Firma	14-03-2024 Data

### Firma del responsabile del centro per presa visione e approvazione:

_____ Nome e Cognome del Medico	_____ Firma	_____ Data
------------------------------------	----------------	---------------

## Indice

Background e razionale.....	5
Citoriduzione secondaria: approcci terapeutici .....	5
Obiettivi dello studio.....	7
Obiettivi primari: .....	7
Disegno dello studio.....	8
Popolazione in studio .....	8
Criteri di inclusione .....	8
Criteri di esclusione .....	8
Informazioni raccolte .....	9
Gestione dei dati.....	11
Analisi statistica .....	11
Aspetti amministrativi.....	12
Considerazioni etiche e regolatorie.....	12
Proprietà e pubblicazione dei dati .....	14
Bibliografia .....	14

## Background e razionale

### Citoriduzione secondaria: approcci terapeutici

Il trattamento standard per il carcinoma ovarico avanzato consistente in un trattamento chirurgico con finalità citoriduttive con l'obiettivo di ottenere una resezione chirurgica macroscopicamente completa seguita da un trattamento chemioterapico a base di carboplatino e paclitaxel. Negli ultimi anni il mantenimento con bevacizumab e con PARPi si è dimostrato efficace nell'incrementare significativamente la progressione libera da malattia (PFS) (1-6) ed in alcuni casi anche la sopravvivenza globale (OS) (6-7-8).

Tuttavia, circa 80-95% delle pazienti manifestano una recidiva entro i 3 anni. La chirurgia citoriduttiva secondaria è stata introdotta ed ampiamente utilizzata negli ultimi 30 anni con l'obiettivo, esattamente come per la chirurgia citoriduttiva primaria, di asportare la neoplasia macroscopicamente visibile, rimuovendo i tessuti neoplastici poco vascolarizzati/ischemici/ipossici, consentendo pertanto di garantire la miglior efficacia della chemioterapia di seconda linea sulle cellule neoplastiche microscopiche residue.

Le informazioni sulle modalità di selezione delle pazienti suscettibili di chirurgia secondaria nonché l'impatto sulla sopravvivenza di tale chirurgia sono sempre stati molto frammentarie e a elevato rischio di bias. Sono stati pertanto condotti 3 studi randomizzati di fase III (9-10-11) con l'obiettivo di ottenere un'evidenza di livello I sull'utilità di tale chirurgia potenzialmente gravata da un aumento delle complicanze per le pazienti.

Lo studio DESKTOP-III ha mostrato un significativo aumento sia della PFS (18.4 vs 14 mesi; Hazard Ratio (HR): 0.65,  $p < 0.0001$ ) che della OS (53.7 vs 46.2 mesi; HR: 0.76,  $p = 0.03$ ) nelle pazienti trattate con chirurgia e chemioterapia alla recidiva rispetto alla sola chemioterapia. Il vantaggio si traduceva in circa 7 mesi nell'analisi intention to treat e raggiungeva i 12 mesi in caso di citoriduzione completa (75% delle pazienti)

Analogamente, lo studio cinese SOC1 ha evidenziato un aumento della PFS significativo (17.4 vs 11.9 mesi; HR: 0.58,  $p < 0.001$ ). I dati di overall survival al momento della prima pubblicazione non sono risultati significativamente diversi (58.1 vs 53.9 mesi; HR: 0.82,  $p$  NS), benché limitati dal basso numero di eventi e quindi da rivalutare con dati maturi. (10-11)

La pubblicazione dei due studi ha comportato che attualmente lo standard di trattamento sia quello di proporre, in pazienti selezionate che rispettino specifici criteri di inclusione, la chirurgia citoriduttiva secondaria

Entrambi questi studi sono stati disegnati e realizzati quando le terapie di mantenimento in prima linea con bevacizumab o quelle guidate dai test BRCA/HRD con PARPi erano ancora all'esordio ed è pertanto lecito chiedersi se le loro conclusioni possono essere ancora considerate trasferibili nella pratica clinica.

In particolare, la percentuale di paziente nello studio DESKTOP e SOC 1, trattate con PARPi in prima linea è stato dello 0%, con bevacizumab del 4% vs NA%, rispettivamente, con la combinazione di entrambi del 0%. Il tasso attuale di mantenimento con PARPi, bevacizumab o entrambi supera 80% delle pazienti in prima linea. A tale proposito il gruppo gemelli di Roma ha evidenziato retrospettivamente una minore tasso di fattibilità della citoriduzione secondaria dopo terapia di prima linea con bevacizumab rispetto alle pazienti non trattate con bevacizumab, differenza non evidenziata invece delle pazienti sottoposte a trattamento con PARPi in prima linea (12-13).

Inoltre nello studio SOC 1 il test genetico BRCA è stato eseguito solo in 75 pazienti su 357 (21%) mentre l'indagine non è stata prevista/riportata nello studio GOG 2013 (14) né nello studio DESKTOP (10), mentre attualmente le principali società scientifiche ritengono indispensabile procedere con l'indagine genetica alla prima diagnosi per definire l'algoritmo di trattamento con farmaci di mantenimento già alla prima linea chemioterapica

Un'ulteriore problematica che rende gli studi SOC (9) e DESKTOP (10) poco attuali deriva dal fatto che la terapia di mantenimento nel frattempo è diventata lo standard anche in caso di chemioterapia di II linea per recidive platino sensibili. Gli studi OCEANS (15), GOG 213 (14) ma soprattutto gli studi SOLO2 (16), ARIEL 3 (17), ENGOT16-OV-NOVA (18), hanno mostrato infatti un significativo aumento della PFS in caso di mantenimento con bevacizumab e PARPi dopo risposta alla chemioterapia di II linea per recidiva platino sensibile. Pertanto la somministrazione del bevacizumab o dei PARPi rientra attualmente in tutti gli algoritmi decisionali previsti nel trattamento del tumore ovarico con la scelta di una classe di farmaci piuttosto che l'altra in base alla terapia di mantenimento eseguita in prima linea (anche se è stata dimostrata l'efficacia di ripetere il PARPi dopo terapia con PARPi (studio OREO)(19) o del bevacizumab dopo precedente terapia con bevacizumab (studio MITO 16B-MaNGO) (20).

La percentuale di pazienti trattate con PARPi nello studio DESKTOP e SOC 1 al mantenimento dopo II linea di chemioterapia è stata del 5 e 10% e con bevacizumab del 23% e 1 %, rispettivamente, valori non più rispondenti alla pratica clinica attuale. In tale senso lo studio GOG 213 (16), benché non sia stato uno studio strettamente chirurgico e pertanto ampiamente criticato da molti esponenti della comunità scientifica, ha mostrato la mancanza di utilità della citoriduzione secondaria rispetto alle pazienti trattate solo con chemioterapia ( PFS 18.9 vs 16.2 mesi; HR: 0.82, p NS e OS 50.6 vs 64 mesi; HR: 1.29, p 0.08), in caso di mantenimento in seconda linea con bevacizumab (somministrato nel 84% delle pazienti in un subset di pazienti trattate solo nel 11% con beva in prima linea)

Un ultimo quesito irrisolto dagli studi sino ad ora pubblicati è la applicabilità degli score attuali per predire la fattibilità della citoriduzione secondaria (in particolare quello AGO OVAR) in pazienti non trattate con chirurgia citoriduttiva primaria ma dopo interval debulking surgery (IDS). Nello studio DESKTOP sono state reclutate solo pazienti sottoposte a primary debulking surgery (PDS) e nello studio SOC-1 solo il 18% dopo neo-adjuvant chemotherapy-interval debulking surgery (NACT-IDS), un tasso non più realistico. La percentuale di pazienti in cui è stata ottenuta la citoriduzione completa è stata del 75% nello studio DEKTOP e del 77% nello studio SOC-1. Attualmente la percentuale di pazienti trattate con NACT, che dopo la pubblicazione dello studio EORTC è incrementata costantemente negli anni, ha aggiunto un valore del 50 % circa.

## **Obiettivi dello studio**

### **Obiettivi primari:**

L'obiettivo pertanto di questa analisi retrospettiva è valutare l'influenza della terapia di mantenimento in prima linea, dell'intervallo libero dal trattamento da platino (influenzato dalla terapia di mantenimento) e lo status BRCA/HRD sulla reale fattibilità, alla recidiva di malattia, di effettuare una citoriduzione completa in termini di proporzione di pazienti senza residuo di malattia.

### **Obiettivi secondari:**

Ulteriore analisi esplorativa verrà eseguita per valutare l'influenza dell'approccio chirurgico iniziale (NACT-IDS rispetto a PDS) e del numero di lesioni alla recidiva (singola vs oligo (2-3) vs plurimetastatica  $\geq 4$  lesioni) sulla radicalità della citoriduzione secondaria.

## Disegno dello studio

Studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, non farmacologico. La raccolta dati riguarderà tutte le pazienti che rispettano i criteri di inclusione e che sono state trattate con chirurgia citoriduttiva secondaria presso i centri clinici coinvolti nel progetto dal gennaio 2017 al dicembre 2022 .

Si prevede che la raccolta delle informazioni avrà inizio nel primo semestre del 2024 e sarà dato circa 6 mesi di tempo ai centri per l'inserimento delle pazienti e la raccolta dati. La finestra temporale di 6 anni e il coinvolgimento di circa 12-15 centri dovrebbe permettere di raccogliere 150-200 casi.

## Popolazione in studio

Saranno incluse tutte le pazienti operate alla recidiva di malattia per cancro ovarico giunte all'osservazione nei centri coinvolti nel periodo 2017-2022. Tali pazienti saranno identificate grazie ad una revisione delle cartelle cliniche o a partire da database già esistenti presso i singoli centri, assicurandosi di includere tutte le pazienti eleggibili senza alcuna eccezione.

### Criteri di inclusione

1. Donne di età  $\geq 18$  anni al momento della diagnosi.
2. Pazienti che acconsentono al trattamento dei loro dati ai fini dello studio. I dati di pazienti decedute o non rintracciabili saranno comunque considerati per evitare distorsioni nel risultato.
3. Prima recidiva di carcinoma ovarico ad alto grado epiteliale.
4. Pazienti con intervallo  $\geq 6$  mesi dall'ultima somministrazione di platino alla prima recidiva di malattia
5. Pazienti che abbiano ricevuto una terapia di mantenimento con bevacizumab e/o PARP inibitore.
6. Criteri per citoriduzione secondaria AGO OVAR rispettati
  - Ascite  $< 500$  mL
  - ECOG = 0
  - Assenza di tumore residuo alla prima chirurgia (nota: sono ammesse anche pazienti che hanno effettuata una chirurgia primaria dopo chemioterapia neoadiuvante).
7. Trattamento chirurgico citoriduttivo secondario compreso nell'intervallo di tempo gennaio 2017 e dicembre 2022

### Criteri di esclusione

1. Pazienti sottoposte a chirurgia con solo intento palliativo

2. Pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria dopo chemioterapia neoadiuvante alla recidiva
3. Pazienti sottoposte a citoriduzione secondaria alla seconda o ulteriore recidiva

## **Informazioni raccolte**

Di ciascuna paziente arruolata verranno raccolti le informazioni di seguito riportate:

- Età paziente
- Data diagnosi (chirurgia primaria per citoriduzione vs laparoscopia diagnostica vs biopsia eco/CT scan guidata)
- Citoriduzione primaria vs chirurgia di intervallo
- Complexity score chirurgia citoriduttiva primaria o di intervallo (basso, intermedio, alto) (vedi Appendix 1)
- Istotipo (sieroso, mucinoso, endometrioide, cellule chiare, TMMM, misto)
- Grado (basso vs alto)
- Stadio (IIIa , IIIb, IIIc, IVa, IV b)
- Tumore residuo alla citoriduzione primaria
  
- BRCA test: data, tipo di test (somatico/germinale/entrambi); esito test
- HRD test: data, tipo di test; esito test
  
- Tipo chemioterapia I linea (Carbo, carbo taxolo, carbo+altro)
- Data ultimo ciclo di chemioterapia
  
- Mantenimento (si vs no)
- Terapia di mantenimento (bevacizumab, olaparib, niraparib, bevacizumab-olaparib, altro)
- Data ultimo ciclo di mantenimento
  
- Data recidiva
- Tipo di esame diagnostico effettuato per la recidiva (CT, MRI, US)
- Recidiva confermata con PET (si/no)
- Numero sedi di malattia evidenziate all'imaging (1 vs 2-3 vs >4)
- Sedi di malattia (linfonodi pelvici, linfonodi aortici, endoperitoneo pelvico, endoperitoneo alto addome, linfonodi pericardiofrenici), parenchimale epatica, parenchimale splenica, mista endo e retroperitoneo)

- Dosaggio CA-125
- Ascite (ml)
- Performance status - ECOG
  
- Data citoriduzione secondaria
- Conferma fattibilità in laparoscopia eseguita (si / non eseguita)
- Laparoscopia dirimente (si / no)
- Intervento citoriduzione secondaria (totalmente laparoscopica o laparotomica)
- Complexity score chirurgia alla recidiva (basso, intermedio, alto) (vedi Appendix 1)
- Numero sedi di recidiva riscontrate all'intervento
- Presenza carcinosi (si / no)
- Tumore Residuo dopo citoriduzione secondaria
  
- Data inizio seconda linea
- Tipo di chemioterapia seconda linea (Carbo, carbo taxolo, carbo+altro).
- Data ultimo ciclo chemioterapia
  
- Mantenimento (si vs no).
- Quale (olaparib, niraparib, rucaparib, bevacizumab).
- Data ultimo ciclo di mantenimento
  
- Seconda recidiva (si vs no)
- Data di seconda recidiva
- Tipo trattamento (citoriduzione terziaria, citoriduzione terziaria +chemio, chemio, RT, chemio-RT)
- Data ultimo Follow-up
- Status all'ultimo follow-up (vivo con assenza di malattia, vivo con malattia, decesso per tumore ovarico, decesso per altra causa)
- Data di decesso

## Gestione dei dati

I dati saranno raccolti mediante una scheda elettronica messa a disposizione di tutti i centri partecipanti allo studio, sviluppata con REDCap (Research Electronic Data Capture: <https://projectredcap.org/>), un'applicazione web utilizzata soprattutto per progetti di ricerca. La scheda elettronica (eCRF) sarà resa operativa dall'Istituto Mario Negri in collaborazione con i clinici promotori dello studio.

I pazienti saranno identificati mediante un codice alfanumerico univoco.

I dati saranno controllati al fine di valutarne la plausibilità, eventuali incoerenze interne, errori o valori mancanti. All'occorrenza saranno inviate richieste di inserimento dati mancanti e richieste di chiarimenti all'Investigatore del centro a cui afferisce la paziente. Al termine del processo di raccolta e controllo dati, il database verrà "congelato" e i dati raccolti saranno utilizzati per le analisi statistiche di seguito descritte.

Nella pubblicazione dei risultati della ricerca e nella loro discussione, i dati verranno sempre espressi in forma aggregata.

## Analisi statistica

Si descriveranno le caratteristiche generali del campione in studio. Le variabili qualitative saranno descritte per mezzo del calcolo di frequenze assolute e relative; quelle quantitative con media, deviazione standard, quartili, minimo, massimo, numero di osservazioni.

Per la valutazione dell'obiettivo primario si utilizzerà un modello di regressione logistica. Inizialmente l'associazione di ciascuna singola variabile verrà valutata mediante un modello univariato, quindi le variabili risultate associate ( $p < 0.1$ ) con la radicalità della citoriduzione secondaria verranno inserite in un modello multivariato. I risultati verranno espressi in Odds Ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza.

I dati di sopravvivenza verranno descritti tramite le curve di Kaplan-Meier.

L'influenza delle variabili socio-demografiche e cliniche su PFS e OS verrà valutata tramite un modello di Cox e descritta con Hazard Ratios (HR) e i relativi intervalli di confidenza.

In caso di modelli multivariati si fa usualmente riferimento a una regola pragmatica che limita il rapporto fra covariate ed eventi, (in questo caso la proporzione di resezioni complete, la progressione e/o la morte) a 1:10. Anticipando che in una proporzione pari al 50-75% di pazienti si otterrà una citoriduzione completa potranno essere valutate circa 10 variabili (17).

## **Aspetti amministrativi**

Lo studio ha un promotore no-profit, non si avvale di alcuna sovvenzione esterna, non verte sull'uso di farmaci o procedure sperimentali.

Dal momento che si tratta di una raccolta dati retrospettiva, non è previsto alcun costo aggiuntivo. Inoltre, data la natura osservazionale dello studio, non è richiesta alcuna copertura assicurativa.

## **Considerazioni etiche e regolatorie**

Le procedure descritte in questo protocollo sono state determinate in modo di assicurare il rispetto dei principi previsti nelle linee guida della Good Clinical Practice dell'International Conference on Harmonization (ICH) e della Dichiarazione di Helsinki.

Lo studio dopo il parere del Comitato Etico del centro coordinatore (Comitato Etico Territoriale Lombardia 4) sarà sottoposto ai Comitati Etici di riferimento per tutti i centri partecipanti allo studio. I dati saranno raccolti in modo pseudonimizzato, senza possibilità di risalire direttamente ai dati personali delle pazienti. Una lista di decodifica dei codici delle pazienti sarà conservata esclusivamente presso ciascun centro partecipante, custodita in luogo sicuro, accessibile solamente all'Investigatore Principale del centro e al personale da lui autorizzato.

Per poter essere arruolati i soggetti dovranno fornire il consenso al trattamento dei dati personali, ai sensi della legge 196/2003 e successive modifiche e integrazioni, e del Regolamento Europeo 679/2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali. Il consenso al trattamento dei dati personali sarà raccolto durante le visite mediche di routine. Il processo per ottenere tale consenso dovrà essere documentato in cartella clinica. La data di firma dovrà essere riportata nella eCRF. Il ricercatore locale responsabile o un suo rappresentante dovranno spiegare la natura dello studio e rispondere a tutte le domande riguardanti tale studio poste dai pazienti.

Aderendo alla Autorizzazione generale al trattamento di dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica - 1° marzo 2012 [1878276] e successive disposizioni emanate dal Garante per la protezione dei dati personali, in particolare le autorizzazioni generali n. 8 e 9 del 12 dicembre 2012, le procedure di raccolta dei dati soddisfano le norme specificate. Per le pazienti in vita, l'autorizzazione al trattamento dati è da considerarsi mandatoria per soddisfare l'adesione alle norme suddette. In caso di pazienti decedute, la raccolta dei dati può essere avviata senza richiedere l'autorizzazione al trattamento dati ai famigliari. È essenziale, tuttavia, che il decesso sia verificato consultando opportunamente le anagrafi o contattando i famigliari. Si stima che una percentuale significativa di pazienti da includere in questo studio sia deceduto. L'inclusione dei pazienti deceduti è necessaria

per garantire una rappresentazione affidabile della popolazione in studio ed evitare una distorsione sistematica dei risultati. Nella situazione in cui il paziente non sia deceduto ma si riveli non direttamente contattabile (cioè i clinici cerchino di contattare il paziente per tre volte nell'arco di due mesi senza successo) l'accettazione di una dichiarazione in tal senso, che riporti in dettaglio tale procedura, può essere un'alternativa consentita.

Per garantire l'adesione ai principi etici e regolatori pertinenti alla riservatezza e protezione dei dati personali, le seguenti procedure saranno rese operative:

- Informativa per il personale sanitario: informazioni esaustive sullo studio saranno rese pubbliche attraverso il portale MaNGO ([www.mango-group](http://www.mango-group)). I famigliari del paziente possono rivedere queste informazioni e avere l'opportunità di esercitare i loro diritti privati
- Verifica e conferma del decesso: prima che un clinico possa inserire dati del paziente nel database, è necessario confermare il decesso seguendo appropriate procedure. Tale verifica sarà documentata firmando un modulo pertinente che costituirà la fonte ufficiale per qualunque verifica formale dell'integrità dei dati. In assenza della data del decesso e dei dettagli su come il clinico ha reperito tale informazione la eCRF non consentirà la registrazione di alcun dato del paziente.
- Consulenza preventiva con il Garante della Privacy: nel caso emergesse una condizione di rischio alto nella preparazione della DPIA (Data Protection Impact Assessment) si provvederà a consultare il Garante della Privacy specificando le disposizioni contenute nelle Autorizzazioni generali No. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 compatibilmente con il Decreto Legislativo No. 101/2018; disponibile sul sito del Garante il Codice adeguato al Regolamento 13, 2018.

## Proprietà e pubblicazione dei dati

La proprietà dei dati sarà del Promotore e verrà condivisa con tutti i centri coinvolti nello studio.

In occasione della pubblicazione dei dati, saranno riportati (in testa o in appendice) i nomi di coloro che avranno fattivamente contribuito allo studio, in misura proporzionale all'apporto fornito ed esplicitando i ruoli avuti all'interno dello studio.

I dati dello studio potranno essere presentati in congressi internazionali. È prevista una pubblicazione finale come articolo su rivista scientifica.

## Bibliografia

- 1 -Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
- 2 - Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
- 3- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-505.
- 4- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-402.
- 5- 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: 2403-15.
- 6- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as firstline maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416-28.
- 7 - Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2317-28.
- 8 - Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928-36
- 9- Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 1929–39.
- 10 - Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2123-2131. doi: 10.1056/NEJMoa2103294
- 11- Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, et al Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):439-449. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00006-1.

- 12- Petrillo M, Amadio G, Salutati V et al Impact of bevacizumab containing first line chemotherapy on recurrent disease in epithelial ovarian cancer: A case-control study. *Gynecol Oncol.* 2016 Aug;142(2):231-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.01
- 13- 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 Dec;155(3):400-405. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.02
- 14- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ et al Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779-79
- 15- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039-45. doi: 10.1200/JCO.2012.42.0505.
- 16- Poveda A, Floquet A, Ledermann JA et al Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):620-631. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00073-5
- 17 - 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 Oct 28;390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-
- 18- Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S et al Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):2968-2973. doi: 10.1200/JCO.18.02238
- 19 - Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G et al Maintenance olaparib rechallenge in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer previously treated with a PARP inhibitor (OReO/ENGOT-ov38): a phase IIIb trial. OReO/ENGOT-ov38 investigators. *Ann Oncol.* 2023 Dec;34(12):1152-1164. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.3110. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37797734
- 20 - Pignata S, Lorusso D, Joly F et al Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. MITO16b/MANGO-OV2/ENGOT-ov17 Investigators. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):267-276. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30637-9. PMID: 33539744

**Appendix 1**  
**Surgical Complexity Score (G. Aletti)**

<b>Procedures</b>	<b>Points</b>
TH-BSO 1	1
Omentectomy	1
1 Pelvic lymphadenectomy 1	1
Para-aortic lymphadenectomy 1	1
Pelvic peritoneum stripping 1	1
Abdominal peritoneum stripping 1	1
Recto-sigmoidectomy/reanastomosis	3
Large bowel resection	2
Diaphragm stripping/resection	2
Splenectomy 2	2
Liver resection/s 2	2
Small bowel resection/s	1
<b>COMPLEXITY SCORE GROUPS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>low <math>\leq 3</math> points</b></li> <li>• <b>intermediate 4-7 points</b></li> <li>• <b>high <math>\geq 8</math> points</b></li> </ul>	