Sorveglianza delle pazienti con familiarità per carcinoma ovarico

Pierandrea De Iaco

Oncologia Ginecologica
Policlinico S.Orsola-Malpighi

Ci sono individui con una aumentata suscettibilità ai tumori come risultato di mutazioni di uno o più geni presenti nelle linee germinali parentali



NEOPLASIE EREDO – FAMILIARI

Evidenza di familiarità senza riscontro del gene

BRCA

- Geni oncosoppressori
- Cromosoma 17 e 13
- Trasmissione autosomica dominante (materna o paterna)
- Esistono test genetici su sangue o su tessuti

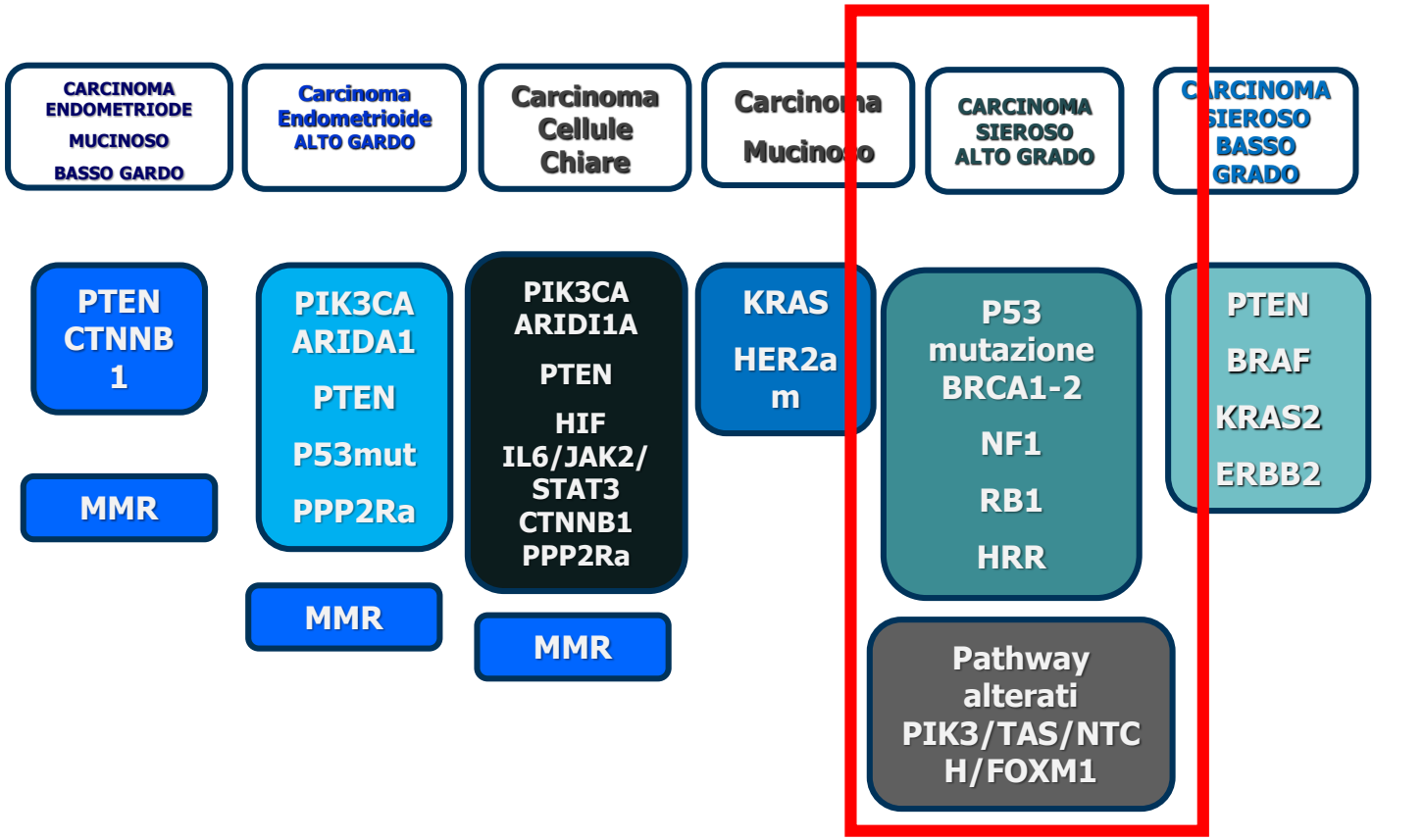
BRCA1 (Prevalenza 1/400)
- –mammella, ovaio donna
- –mammella e prostata nell'uomo

BRCA2 (Prevalenza 1/800)
- –mammella, ovaio e pancreas
- – mammella, prostata e pancreas

donne 70 anni	**Ca mammella %**	**Ca ovaio %**
BRCA1	57	40
BRCA2	40	18
No mutazioni	13	1.5

Chen S et al J Clin Oncol 2006

ALTERAZIONI MOLECOLARI E GENETICHE



Banerjee S, et al. Clin Cancer Res. 2013;19(5):961-968

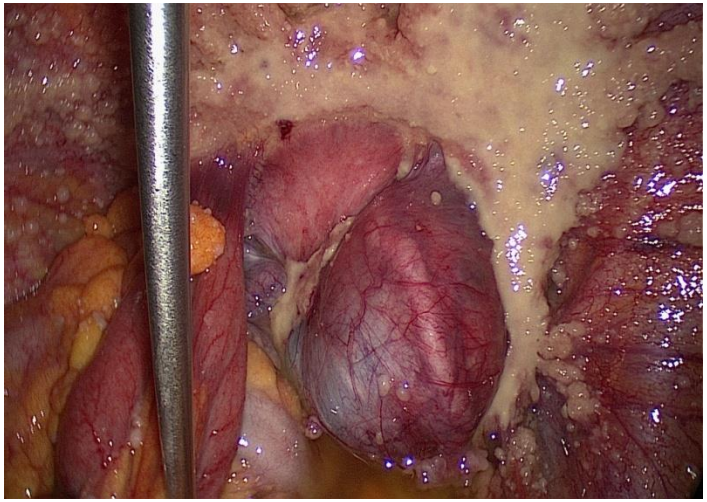
HIGH-GRADE SEROUS CARCINOMAS OF THE FALLOPIAN TUBE, OVARY, AND PERITONEUM ARE HETEROGENEOUS NEOPLASMS WITH A VARIETY OF

- morpholog
- genotypes
- chemosens
- prognoses
- many shar



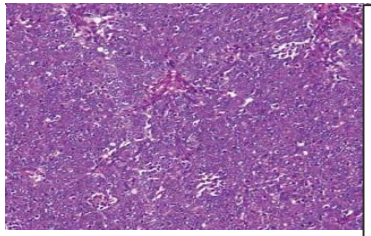




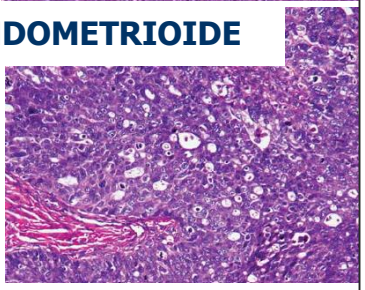


SET pattern

SOLIDO



Simil-ENDOMETRIOIDE

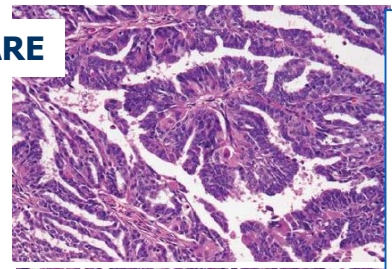


Simil-TRANSIZIONALE

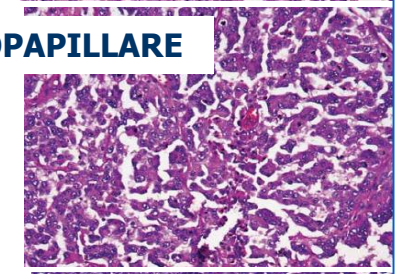


BRCA +

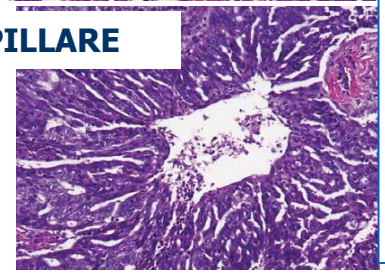
PAPILLARE



MICROPAPILLARE



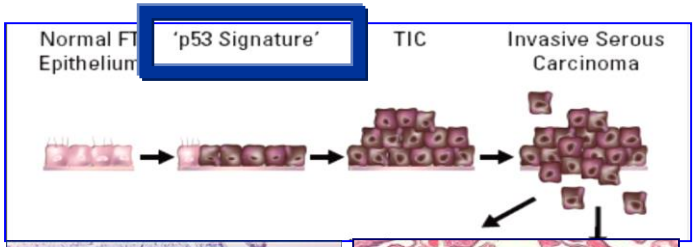
MICROPAPILLARE

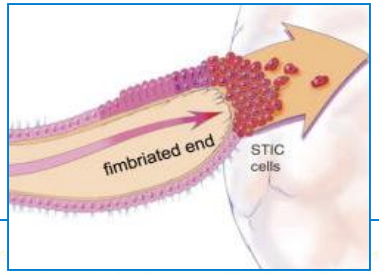


NON BRCA+

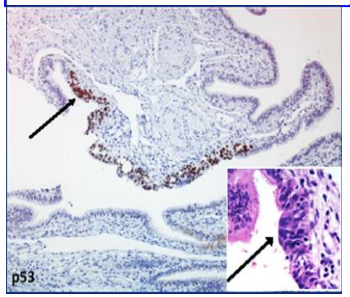


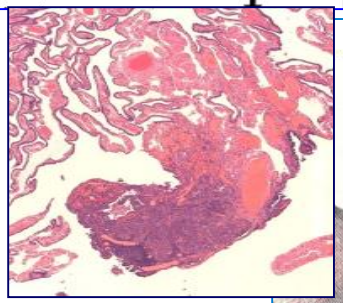
NEOPLASIA DI TIPO 2: carcinomi sierosi ad alto grado e a rapida progressione

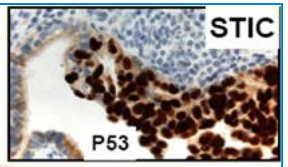


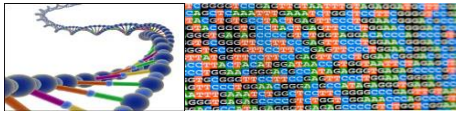


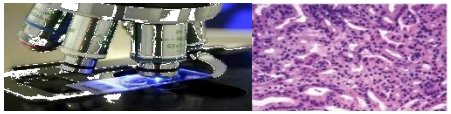
p53









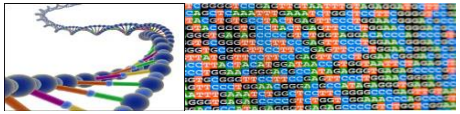


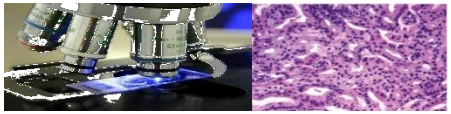
GENOTIPO = MORFOLOGIA

BRCA1/2 OVAIO

Mutazione geminale-somatica-metilazione

BRCA1	BRCA2
Si SET **Si NECROSI** **No polimorfismo** **Si TILs** **± STIC**	**SET** tendenza ma non significativa **No NECROSI** **No TILs** **No ± STIC**



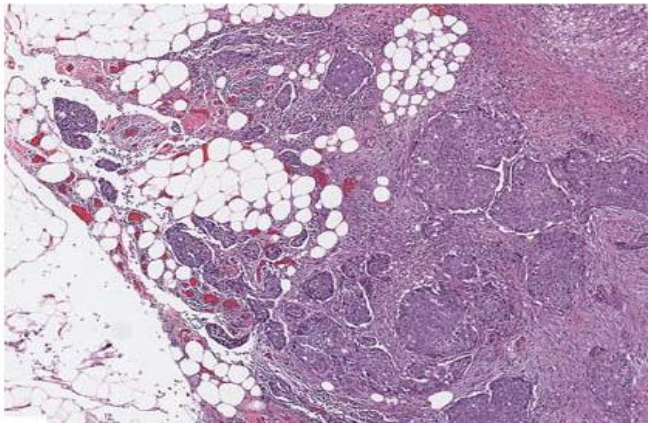


GENOTIPO = MORFOLOGIA

BRCA1/2 OVAIO

NON BRCA1-2

Infiltrativo



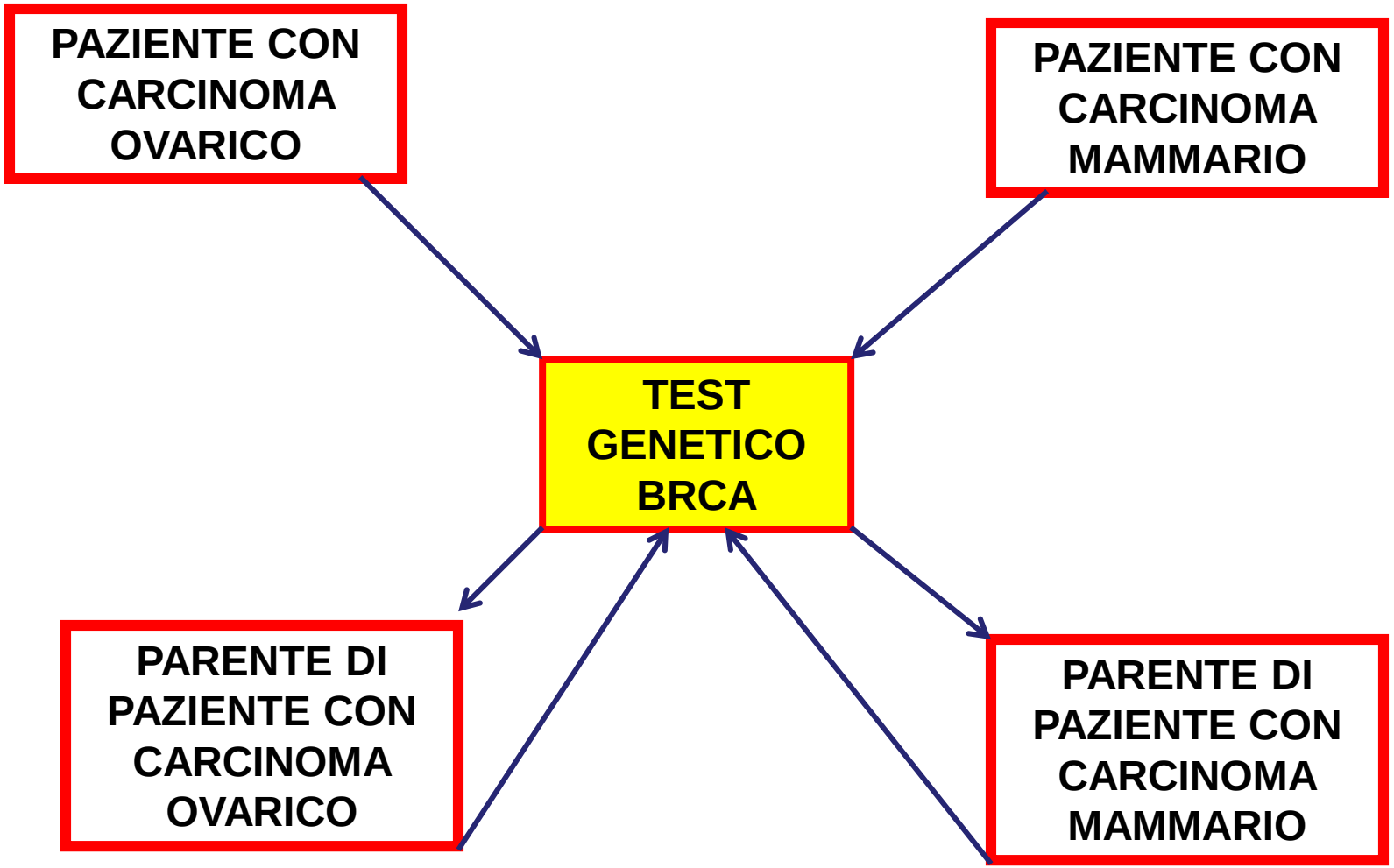
BRCA1-2

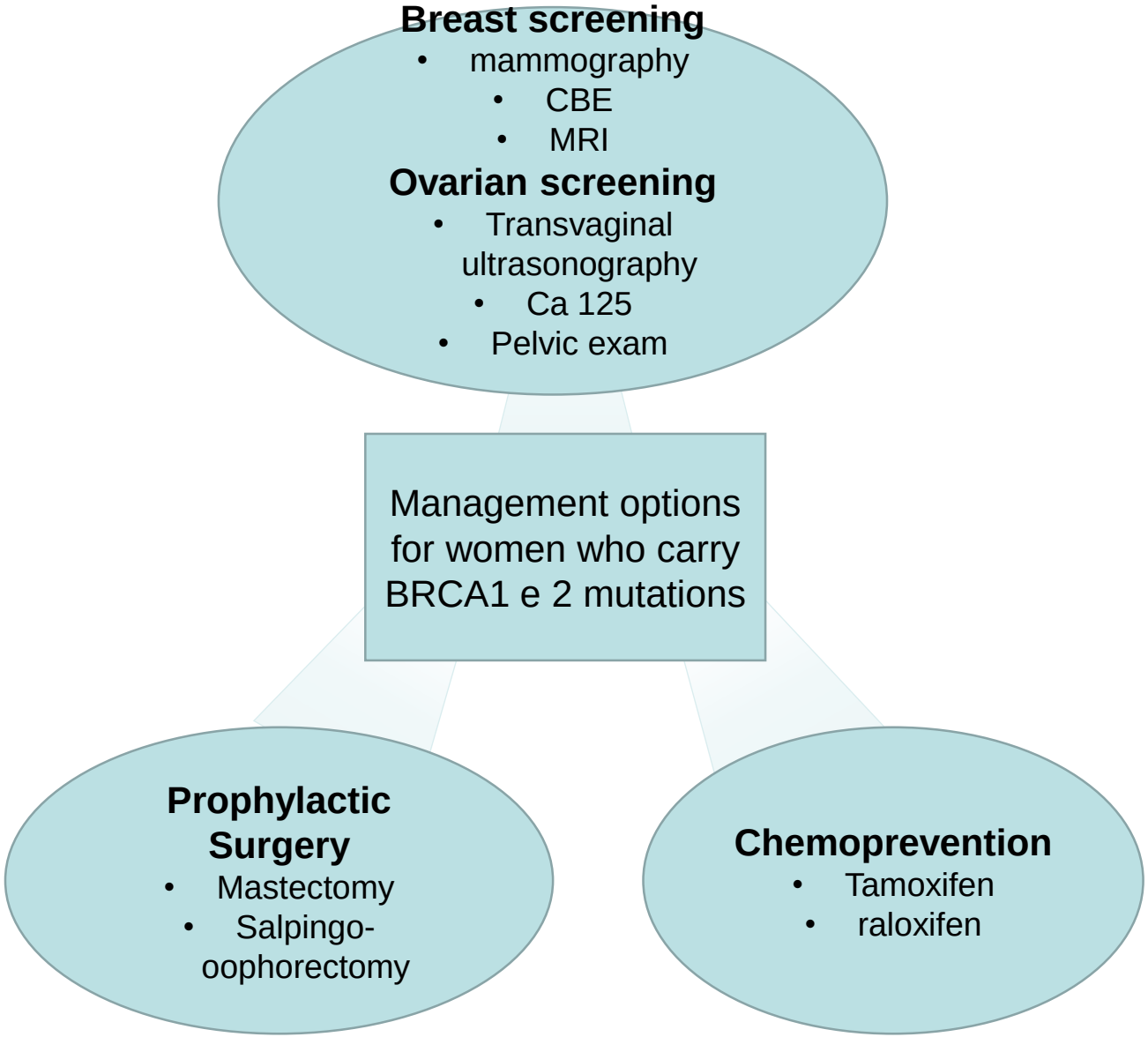
Mutazione geminale-somatica-metilazione

Espansiv

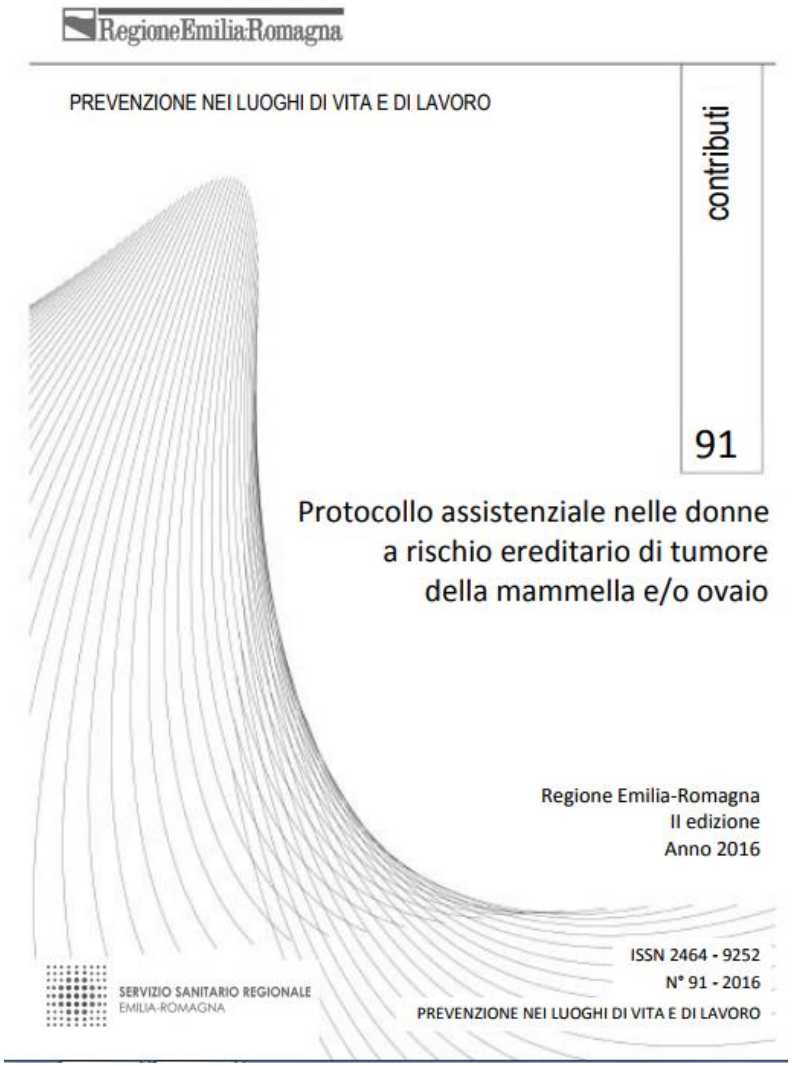





PAZIENTE CON CARCINOMA OVARICO
PAZIENTE CON CARCINOMA MAMMARIO
TEST GENETICO BRCA
PARENTE DI PAZIENTE CON CARCINOMA OVARICO
PARENTE DI PAZIENTE CON CARCINOMA MAMMARIO



Iatoi I et al Surg Clin N Am 2008



Questo protocollo è stato elaborato da un gruppo di lavoro regionale coordinato da Stefano Ferretti, Carlo Naldoni, Bruna Baldassarri ed Elisabetta Razzaboni e costituito da:

- Carlo Naldoni (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Bruna Baldassarri (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Stefano Ferretti (Direzione Generale Cura della persona, salute e welfare - Regione Emilia-Romagna)
- Elisabetta Razzaboni (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Mariangela Bella (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma)
- Lauro Bucchi (Registro Tumori Romagna – IRCCS Meldola-Forlì/Cesena)
- Debora Canuti (Azienda USL della Romagna - Rimini)
- Laura Cortesi (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Pier Andrea De Iaco (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Giorgio De Santis (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena)
- Fabio Falcini (Azienda USL di Romagna – Forlì/Cesena)
- Vania Galli (Azienda USL di Modena)
- Lea Godino (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Maurizio Leoni (Agenzia sanitaria e sociale regionale - Regione Emilia-Romagna)
- Anna Myriam Perrone (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Marco Pignatti (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena Policlinico)
- Gianni Saguatti (Azienda USL di Bologna)
- Donatella Santini (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Priscilla Sassoli de' Bianchi (Dir. Gen. Cura della persona, salute e welfare – Regione Emilia-Romagna)
- Federica Sebastiani (Università degli studi di Modena e Reggio Emilia)
- Mario Taffurelli (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Giovanni Tazzioli (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena)
- Daniela Turchetti (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)
- Claudio Zamagni (Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna)

Approccio clinico ginecologico
alle pazienti con ***Mutazione BRCA***

- Tipo di Sorveglianza ginecologica
- Tipo di Chirurgia di Riduzione del Rischio (RRSO)
- Terapie ormonali (contraccettivi e terapia sostitutiva)
- Outcome riproduttivo

Sorveglianza clinico strumentale sulla mammella e sull'apparato genitale in donne BRCA 1 o 2

Opzioni	Intervallo	Età di inizio
autopalpazione	mensile	18 anni
Visita senologica	6-12 mesi	25 anni
Mammografia/RMI	12 mesi	25 anni
Visita ginecologica	6 mesi	25-35 anni
Ecografia TV e Ca 125	6-12 mesi	25-35 anni

ACOG Practice Bulletin, number 103, april 2009
NCCN guidelines

Sorveglianza clinico strumentale in donne BRCA 1 o 2
LINEE GUIDA

REGIONE EMILIA ROMAGNA 2014

Opzioni	**Intervallo**	**Età di inizio**
Visita bimanuale	6-12 MESI	30-35 anni
Ecografia TV	6-12 MESI	30-35 anni
CA125	6-12 MESI	30-35 anni

NB: inizio 5-10 anni prima dell'insorgenza della malattia nel familiare

Possibilità di miglioramento della sorveglianza clinico strumentale in donne BRCA 1 o 2

- **Analisi dell'andamento del CA125**
- **Studio delle caratteristiche ecografiche della gonade:**
  - **contorni**
  - **ecopattern**
  - **doppler**

Non ci sono evidenze scientifiche che la sorveglianza sia utile a

- Aumentare la sopravvivenza
- Diagnosi di carcinoma ovarico in stadi più precoci

Si deve fare?

SGO, NCCN, ACOG raccomandano lo screening intensivo



Ambulatorio **SORGE** (**SOR**veglianza e **G**inecologia **E**ndocrino-oncologica)
SSD Oncologia Ginecologica
Tel 051 2144368

BRCA 1 e 2 : Chirurgia di riduzione del rischio (RRSO): salpingo-ovariectomia bilaterale

BRCA 1 / 2 e RRSO

CRITERI PER CONSIDERARE LA CHIRURGIA SULL'APPARATO GENITALE

- Donne di **età 35-40 anni BRCA1 e BRCA2** che hanno completato il loro ciclo riproduttivo
- Le aspettative di vita della donna non devono essere ridotte da malattie gravi
- Sebbene la scelta definitiva della RRSO sia strettamente personale, **l'opzione chirurgica deve essere discussa ad un meeting multidisciplinare**
- **Discussione sul tipo di intervento** (BSO o ITAB)
- Deve essere mininvasiva
- Protocollo chirurgico e anatomopatologico ben definito
- Bilancio fra rischi e benefici:
  - ✓ protezione dallo sviluppo di un tumore
  - ✓ le complicanze legate all'intervento
  - ✓ gli effetti della menopausa precoce

Si deve fare?

La chirurgia della riduzione del rischio è associata a:

- Riduzione del rischio di carcinoma ovarico (80-90%)
- Riduzione del rischio di carcinoma al seno (64% in BRCA 1 e del 31% in BRCA2)

Importante discutere con paziente su:

- mortalità generale da menopausa
- mortalità da neoplasia mammaria
- mortalità da neoplasia ovarica

Domcheck et al. JAMA 2010;304(9):967-975

Possiamo diversificare il trattamento?

Diversità fra BRCA 1 e BRCA 2

- nelle BRCA 2 comparsa più tardiva
- Età: 35-40 anni vs > 45-50 anni

Finch et al. JCO 2014

Donne pregresso carcinoma della mammella

- la chirurgia sugli annessi deve essere eseguita il prima possibile soprattutto se BRCA 1 mutate

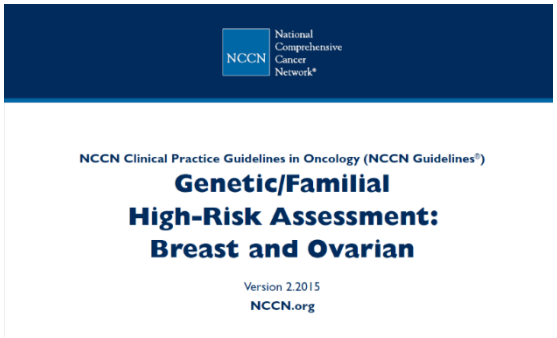
JAMA Oncology June 2015

La salpingectomia in BRCA può essere una scelta perseguibile?

Può essere proposta:

- Nell'ambito di studi clinici
- Come chirurgia di transizione
- Nelle donne che rifiutano l'asportazione delle ovaia

NB: l'asportazione delle salpingi non inficia la funzionalità dell'ovaio





centro	paz BRCA 2014-2017	dettagli	
Bologna S.Orsola	28	28 ultimi 3 anni (42 totali)	
Rimini	10	due anni	
Ravenna	6		
Cesena	-		
Forlì	-		
Ferrara	-		
Bologna AUSL	35	11 test non noto	
Delta	0		
Modena	42	30 fuori Modena	
Reggio Emilia	-		
Parma	15	1 non patognomonico	
Piacenza	3	solo 2017	
Imola	-		
Cento	0		
TOTALE	139		



Ambulatorio **SORGE** (**SOR**veglianza e **G**inecologia **E**ndocrino-oncologica)
SSD Oncologia Ginecologica
Tel 051 2144368



Ormoni e BRCA

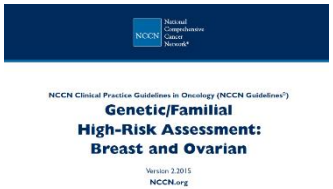
- Chemioprevenzione
- Terapia sostitutiva



Contraccettivi effetti sulla mammella

Risultati **non univoci**

Nessun rischio in BRCA 1 e 2



lieve aumento del rischio ma statisticamente significativo nelle BRCA 1 spt se

- uso maggiore di 10 anni
- vecchie formulazioni

In ogni caso il rischio si azzera alla sospensione del farmaco

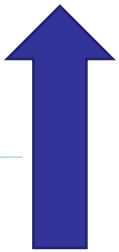
HRT perché?

BSO conseguenze

- Sintomi menopausali
  - vasomotori
- Disfunzioni sessuali
  - dispareunia
  - riduzione del desiderio sessuale
  - riduzione della soddisfazione sessuale
- Conseguenze a lungo termine per la salute
  - malattie cardiovascolari
  - stroke
  - declino cognitivo
  - malattia di Parkinson
  - osteoporosi

- Sintomi:
  - ✓ Più frequenti
  - ✓ Più severi
- La perdita della riserva ovarica rende difficile lo stop della HT

Finch A et al. Maturitas 2011



Della mortalità
nelle donne
non ad alto rischio

Rocca WA et al. Lancet Oncology 2006
Parker WH et al. Obstet Gynecol 2013



E’ Possibile HT in BRCA?

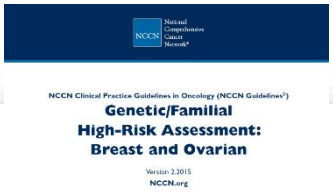
3 studi su HT e BRCA

- Rebbeck TR et al. J Clin Oncol 2005
- Eisen A et al. J Natl Cancer Inst 2008
- Armstrong K et al J Clin Oncol 2004



CI SONO DELLE LINEEGUIDA ?





BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations

Amy Finch[1], Gareth Evans[2] & Steven A Narod*[1]

Women's HEALTH 2012



HT IN BRCA 1 / 2
con precedente carcinoma al seno

- HT sistemica generalmente controindicata
- Possibile somministrazione vaginale di estrogeni

MINIREVIEWS

Gynecological malignancies and hormonal therapies: Clinical management and recommendations

Anna Myriam Perrone, Federica Pozzati, Donatella Santini, Martina Rossi, Martina Procaccini, Lucia Casalini, Erica Santi, Marco Tesei, Claudio Zamagni, Pierandrea De Iaco

WJOG World Journal of Obstetrics and Gynecology 2014



HT IN BRCA 1 /2
no mastectomia, no precedente carcinoma al seno

BRCA 1

- **HT E/P dopo BSO**
- **HT E (TH + BSO)**

Fino a 50-52 anni

- **Non dati a sulla sicurezza della terapia con A**
- Se somministrato Tamoxifene o Raloxifene per prevenire

l'osteoporosi o il tumore al seno, no HT

BRCA 2

- **HT E/P dopo BSO**
- **HT E (TH + BSO)**

Fino a 50-52 anni

Dati limitati sulla sicurezza della terapia ormonale sulle BRCA 2



HRT IN BRCA 1 / 2
con mastectomia profilattica, no carcinoma al seno

- **HT E/P dopo BSO**
- **HT E (TH + BSO)**

Fino a (50-52 anni)

- **La terapia con Androgeni può essere somministrata**

(valutare i possibili effetti collaterali)

Outcome riproduttivo

Pianificare la gravidanza

- Rischio di terapie antiblastiche
- Rischio di chirurgia di riduzione del rischio
- Fattore protettivo sulla mammella (?)

Indirizzare la paziente ad un counseling con medico di PMA/ Genetista

- Possibilità di preservazione della fertilità prima di una terapia antiblastica
- Diagnosi pre-impianto
- Possibilità di trasmissione alla prole

- Grazie……