



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

# Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

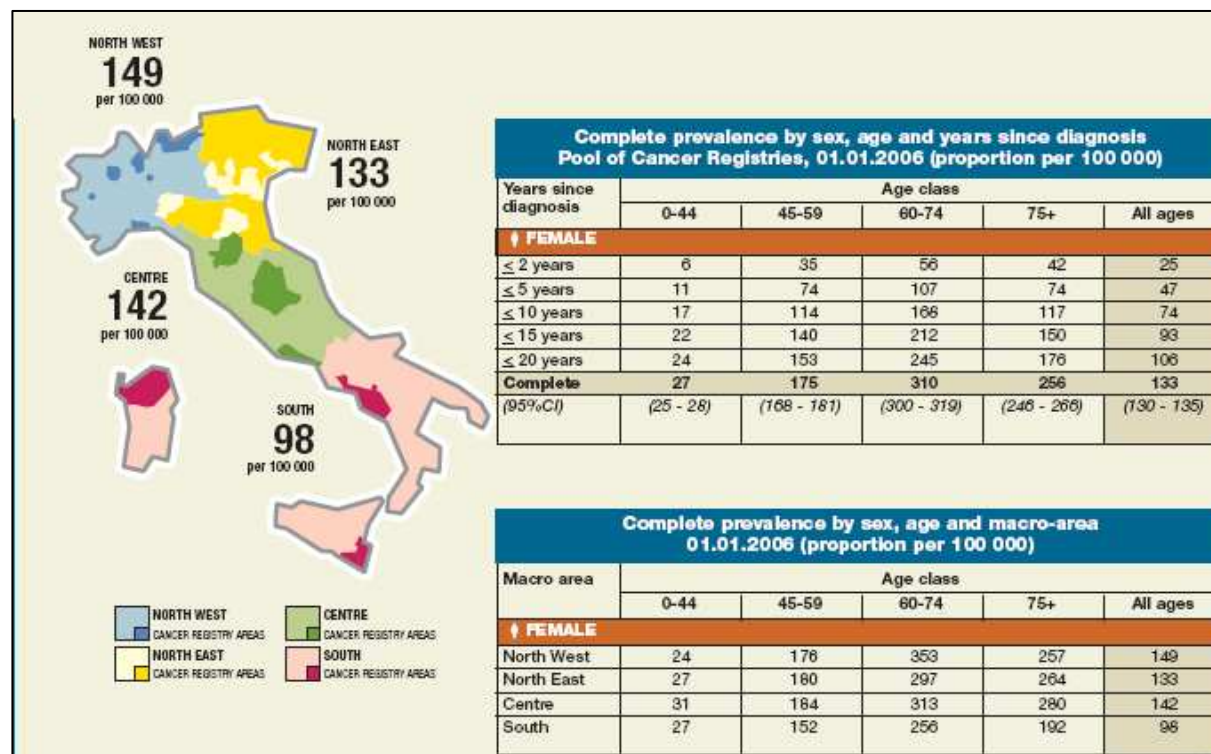
D.ssa Marzola Marina

# Carcinoma ovarico

- Rappresenta circa il 3% dei tumori nella donna
- Incidenza e mortalità in calo, di circa il 2% ed 1,4% anno, rispettivamente
- Circa 70% dei casi ha malattia diffusa alla diagnosi
- La sopravvivenza è influenzata dalla età alla diagnosi (a 5 aa: 57 vs 30% sotto e sopra i 65 anni), dallo stadio (localizzato: 94%; regionale: 73%; diffuso: 28%)

# Carcinoma ovarico

- A Ferrara nel periodo 2000- 2003 sono stati registrati 118 nuovi casi
- Tassi standardizzati 13,3 casi/100.000 abitanti

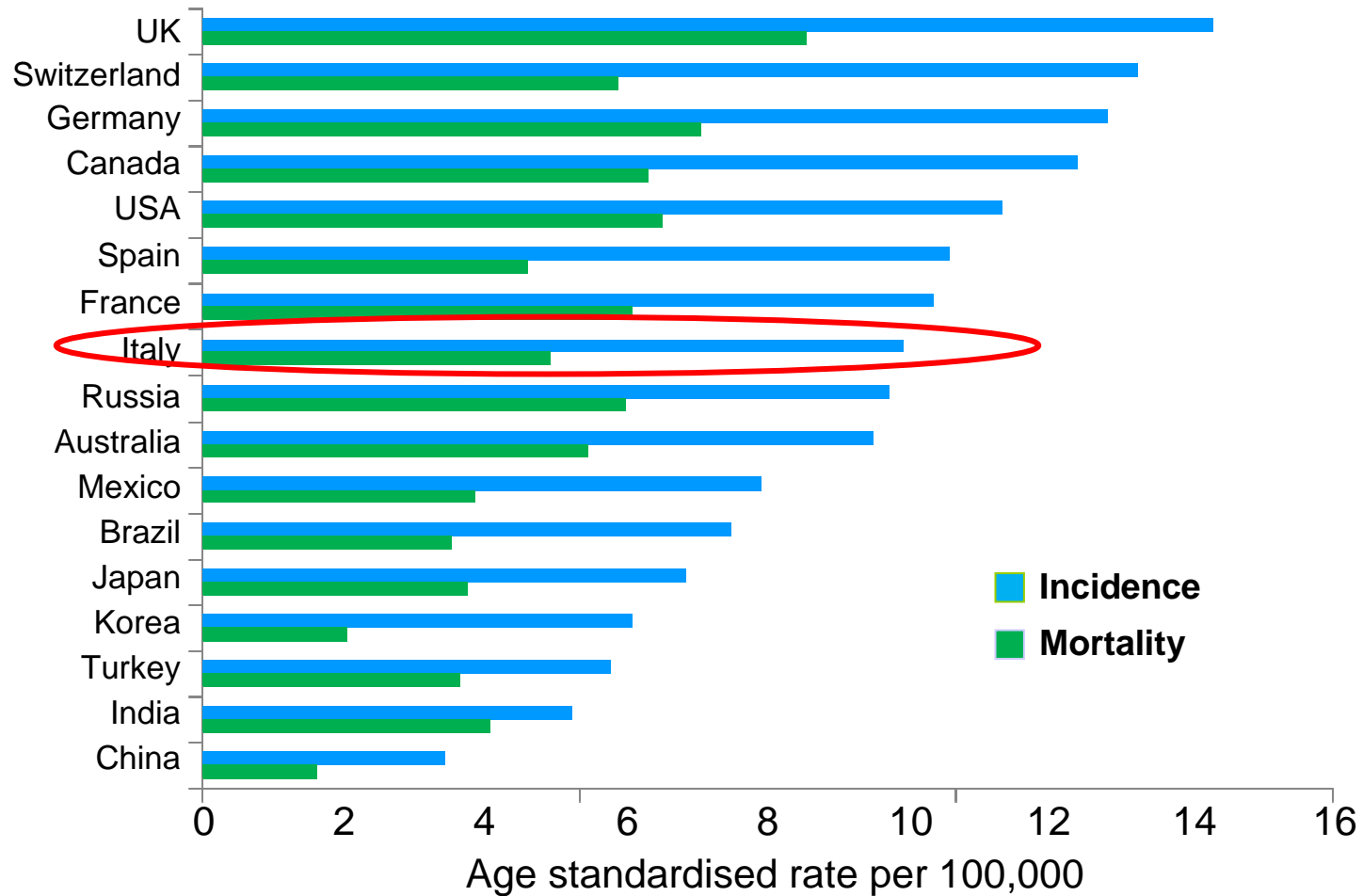


Prevalenza

Dati AIRTUM  
2010

# Geographical variation in ovarian cancer incidence and mortality

*Mortality rates in women with ovarian cancer are high*



# Age and risk of ovarian cancer

*The risk of ovarian cancer is highest in women aged >60 years*

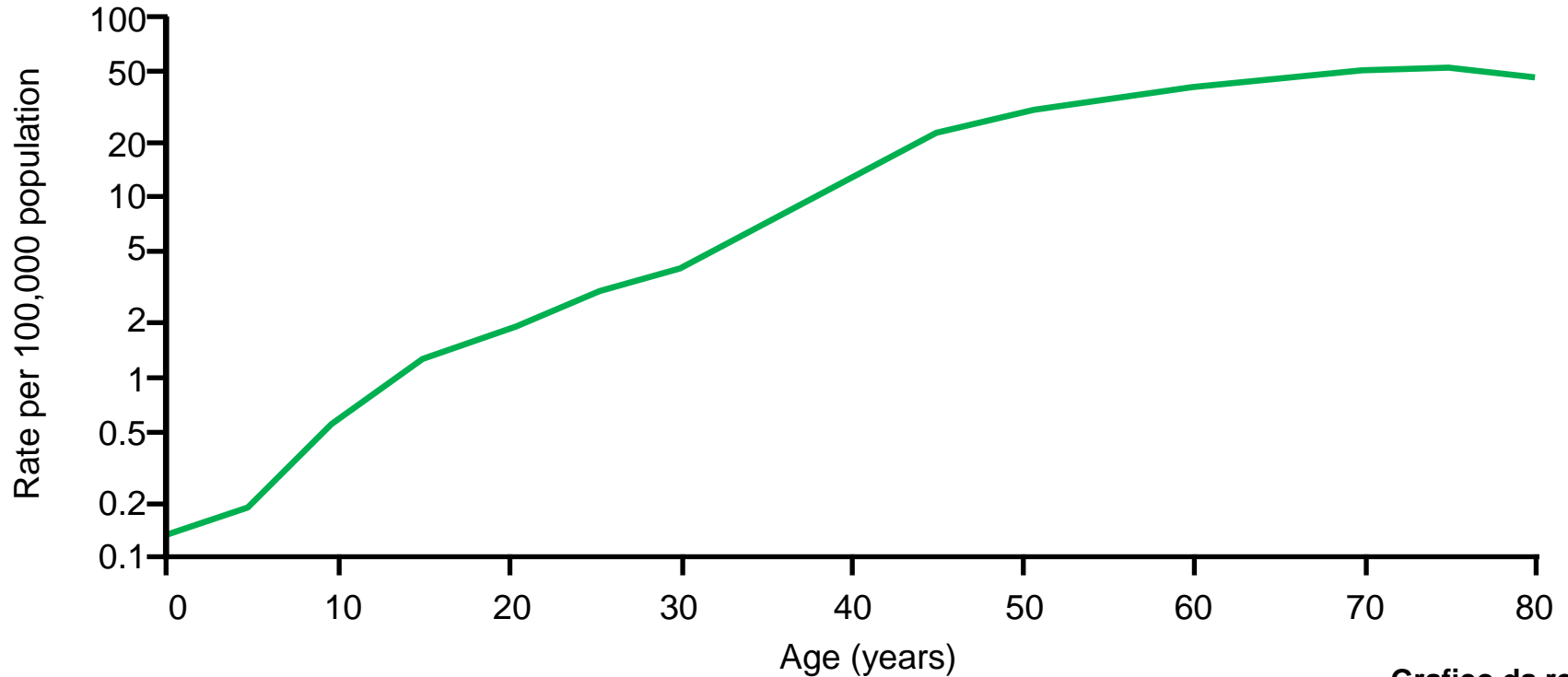


Grafico da ref.1

- The average lifetime risk for ovarian cancer in developed countries is about one in 70<sup>2</sup>

1. Incidence curve from CI5 (Cancer Incidence in Five Continents) Volume IX based on European Cancer Registries with data available for 1998–2002

2. Garcia, et al. Global cancer facts and figures 2007. Atlanta: American Cancer Society 2007

# Ovaio-eziologia

- Fattori endocrini
- Fattori ambientali
- Fattori genetici

# Fattori endocrini

- Trauma ripetitivo dell'epitelio di superficie indotto da ripetute ovulazioni
- 1) menarca
- 2) numero di gravidanze
- 3) contraccettivi orali
- Riducono i traumi ripetitivi e la conseguente formazione di cisti da inclusione

# Fattori ambientali

- Esposizione ad asbesto e talco
- Abuso di alcool
- Obesità
- Non correla con fumo e caffè



# Fattori ambientali - 2

- Più di recente, per i tumori sierosi di alto grado si ipotizza che il tumore origini da una lesione precancerosa (STIC) localizzata nella tuba. La fimbria tubarica e' 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 e oncogeni e inibizione di geni oncosoppressori

# Fattori genetici

- Mammella colon endometrio con andamento familiare
- Importanza della mutazione dei geni oncosoppressori BRCA
- Altra classe di geni coinvolta nella riparazione del DNA (Lynch)

# Fattori genetici -2

- Le sindromi genetiche individuate sono:
- - La Breast-ovarian cancer syndrome (legate a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- - La site specific ovarian cancer syndrome (legata a una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2);
- - La Sindrome di Lynch 2 (HNPCC) che include carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinomi endometriali, mammari, ovarici e altri con minore frequenza;
- - Sindrome di Cowden, legata a una mutazione di PTEN, con associazione tra tumori ovarici e tumori cerebrali;
- - Sindrome di Gorlin, legata a una mutazione di PTC, con associazione tra tumori ovarici e nevi multipli.

# Fattori di rischio e protettivi

- Multiparità
- Allattamento al seno
- Uso prolungato di contraccettivi orali
- Menarca precoce
- Menopausa tardiva
- Infertilità in regolare ovulazione

# prevenzione

- Non c'è facilità di diagnosi: ca 125, eco transaddominale, eco transvaginale
- Non si individua uno stadio precoce
- Discorso differenziato fra popolazine generale e popolazione a rischio

# Tumori eredofamiliari

- L'8% dei carcinomi ovarici sono dovuti ad una mutazione dei geni BRCA1-2 a trasmissione autosomica dominante
- Non tutte le portatrici sviluppano la malattia (45%)
- Si cerca la mutazione genetica nei linfociti circolanti

## Strategie di prevenzione nei soggetti con carcinoma ovarico familiare

- Sorveglianza clinica: visita, eco TV, ca 125 dai 30/35 anni ogni 6 mesi
- Farmacoprevenzione: contraccettivi
- Ovarosalpingectomia profilattica bilaterale

# Neoplasie dell'ovaio

- Sono un gruppo eterogeneo
- 1) tumori epiteliali: derivano dall'epitelio celomatico che riveste l'ovaio, sono la maggior parte
- 2) tumori germinali: derivano dalla cellula germinale (AFP o HGC) 5%
- 3) tumori stromali: originano dallo stroma gonadico (14%) bassa malignità



# Per una corretta diagnosi

- Diametro della neoplasia
- Situazione della capsula
- Istotipo
- Grado di malignità

# Neoplasie epiteliali

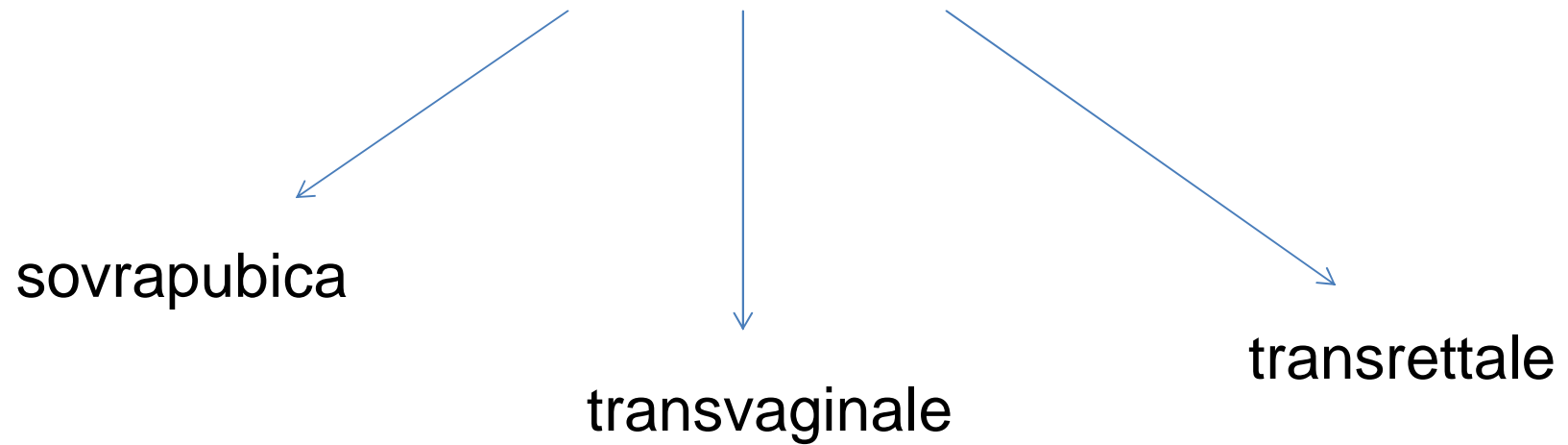
- Elementi per la diagnosi:
- 1) aumento di volume dell'addome
- 2) massa pelvica in sede annessiale
- 3) disturbi da compressione delle strutture pelviche (minzione frequente, stipsi, dolore, senso di pesantezza/tensione nella pelvi)

# Sintomatologia

- Neoplasia subdola: oltre la metà delle pazienti arriva a diagnosi in fase avanzata
- Particolare modalità di metastatizzazione come esfoliazione in cavità

Diagnosi: **esame clinico**

**ECOGRAFIA**



## Quindi:

Dimensioni massa

Morfologia

Uni o bilateralità

Spessore endometriale

Integrità vescica, intestino, pareti e pavimento pelvico

Qualsiasi linfonodo addomino pelvico con asse corto  $> 1$  cm

Localizzazioni secondarie superficiali sottocapsulari epatiche  
spleniche

Invasione della parete addominale

Eventuale versamento pleurico

Eventuali linfonodi mediastinici

# Diagnostica

- Uno dei motivi del fallimento della terapia del carcinoma ovarico è la diagnosi in fase avanzata di malattia.
- In assenza di una efficace strategia di screening, le procedure diagnostiche generalmente adottate per la diagnosi dei tumori epiteliali ovarici prevedono l'esame clinico, l'esecuzione di ecografia pelvica per via transvaginale e, nei casi con lesioni annessiali sospette, la determinazione del Ca125.
- il valore predittivo positivo del CA125 è di circa il 10% e diventa del 20% quando si associa alla valutazione ecografica della pelvi. E' per questo che nessuna società scientifica raccomanda, ancor oggi, lo screening del carcinoma ovarico nella popolazione generale

# Diagnostica

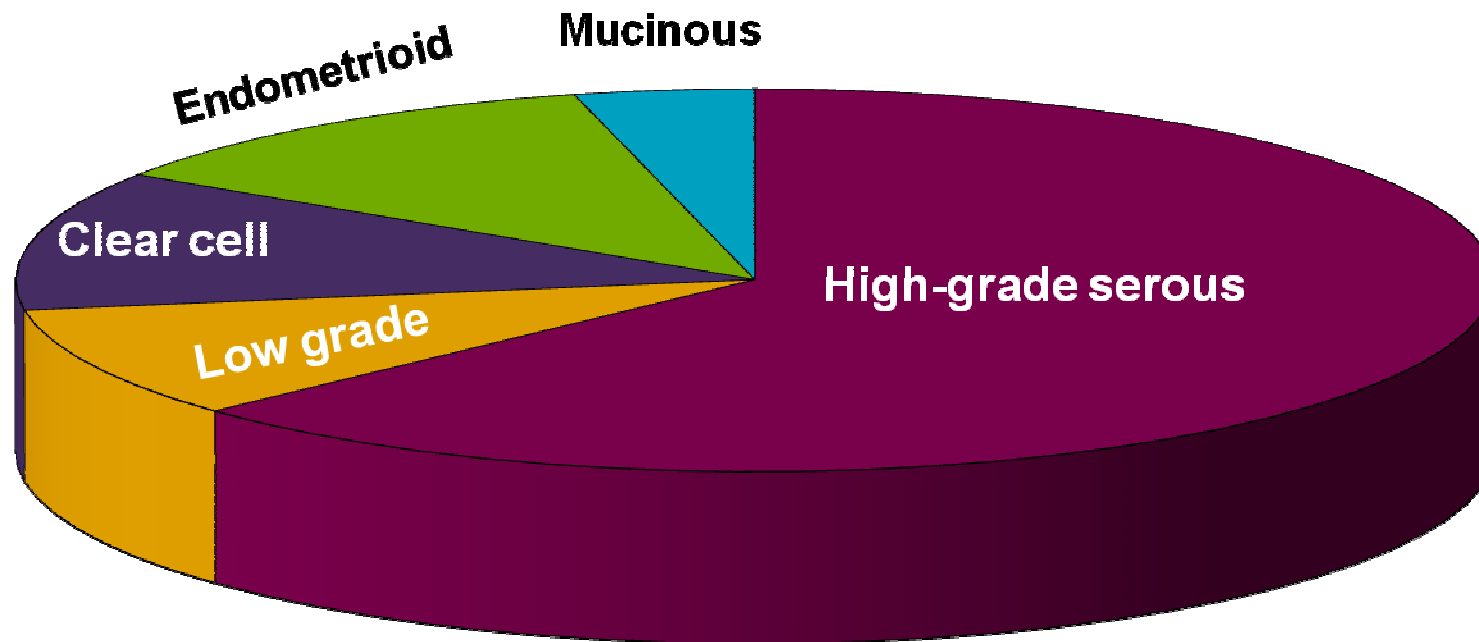
- La presenza di una massa annessiale deve, indipendentemente dall'età della paziente, far sospettare una neoplasia maligna nel caso alla visita ginecologica con esplorazione rettale si evidenzi:
  - Massa pelvica mono o bilaterale di consistenza solida o solida-cistica, spesso fissa nella pelvi;
  - Massa pelvica associata a disturbi da compressione sulle strutture pelviche quali pollacchiuria, stipsi, dolore pelvico
  - Presenza di distensione addominale

# Istopatologia

- Cistoadenocarcinoma sieroso (il più frequente)
- Cistoadenocarcinoma mucinoso (10%)
- Adenocarcinoma endometrioido (14%)
- Cistoadenocarcinoma a cellule chiare (5%)
- Carcinoma indifferenziato (molto aggressivo)
- Tumori misti



# Histopathological subtypes of ovarian cancer



# Tumori border line

- Costituiscono circa il 10% dei tumori dell'ovaio
- Hanno alcune caratteristiche morfologiche di malignità, ma non atteggiamento infiltrativo
- Necessario un accurato campionamento
- Non vanno seguiti dall'oncologo

# Storia naturale

- La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%. Sopravvivenza a 5 aa.
- Stadio I 70-90%
- Stadio II 50-60%
- Stadio III 20-40%
- Stadio IV 10%

# Fattori prognostici

- La caratterizzazione prognostica del tumore ovarico basata sui classici parametri clinico-patologici (**stadio** FIGO di malattia, **istotipo**, **grado** di differenziazione, **malattia residua** dopo trattamento chirurgico) risulta, oggi, insufficiente essendo emersa l'evidente rilevanza prognostica di alcuni fattori correlati alla biologia del tumore.

# Fattori prognostici

- E' stato proposto recentemente un modello dualistico per la patogenesi del carcinoma ovarico che viene suddiviso in due categorie denominate tipo I e tipo II. [36, 51-53]
- I tumori di tipo I comprendono il carcinoma sieroso di basso grado, il carcinoma endometrioides di basso grado, il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma mucinoso ed il tumore di Brenner. Queste neoplasie hanno in genere un decorso clinico indolente, sono diagnosticate spesso in stadio iniziale, presentano raramente mutazioni del gene p53, e sono geneticamente stabili.

# Fattori prognostici

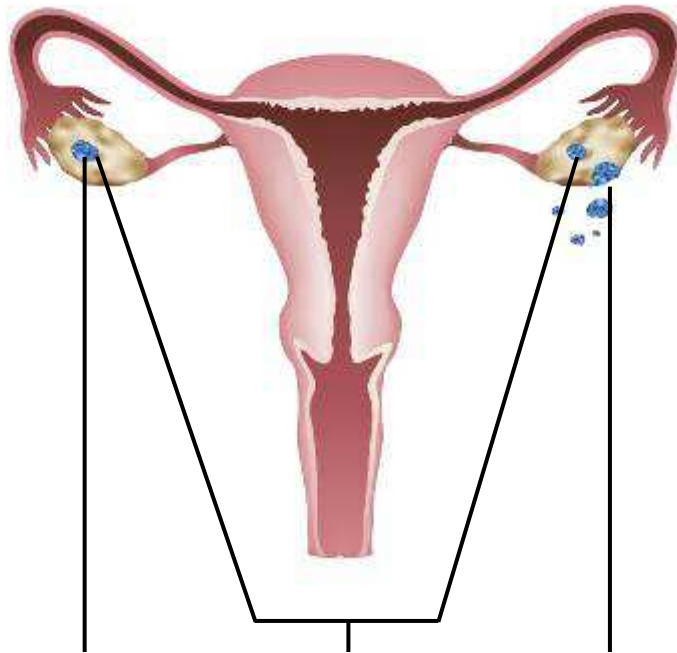
- I tumori di tipo II, che rappresentano il 75% dei casi, comprendono il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometrioides di alto grado, il carcinoma indifferenziato ed il carcinosarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico **molto aggressivo**, sono spesso in stadio avanzato alla diagnosi, hanno una mutazione del gene p53 nell' 80% dei casi e sono geneticamente instabili.

# Classificazione FIGO del carcinoma ovarico

- □ **Stadio I: Tumore limitato alle ovaie.**
- Stadio IA: Tumore limitato ad **un ovaio (capsula integra)** o ad una tuba di falloppio; assenza di tumore sulla superficie dell' ovaio o della tuba; assenza di cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale
- Stadio IB: Tumore limitato ad **entrambe le ovaie (capsule integra)** o a entrambe le tube di falloppio; assenza di tumore sulla superficie delle ovaio o delle tube di falloppio; assenza di cellule maligne nel ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale.
- **Stadio IC:** Tumore limitato ad una o entrambe le ovaie o le tube di falloppio , con una dei seguenti caratteristiche ;
- IC1- Rottura intraoperatoria ( spilling) della capsula IC2. Capsula rotta prima dell' intervento o presenza di tumore sulla superficie dell' ovaio e/a della tuba
- IC3. Cellule maligne nell' ascite o nel liquido di lavaggio peritoneale

# FIGO staging of ovarian cancer: stage

## ***Stage I: growth limited to the ovaries***



**Stage IA:**  
cancer in  
one ovary

**Stage IB:**  
cancer in  
both ovaries

**Stage IC:**  
cancer in the ovary  
and on the surface  
of one ovary or in  
peritoneal fluid

- IA: tumour limited to one ovary; capsule intact

- IB: tumour limited to both ovaries; capsules intact

- IC: tumour in one or both ovaries with capsule rupture or tumour on ovarian surface or malignant cells in peritoneal fluid or washings of peritoneum

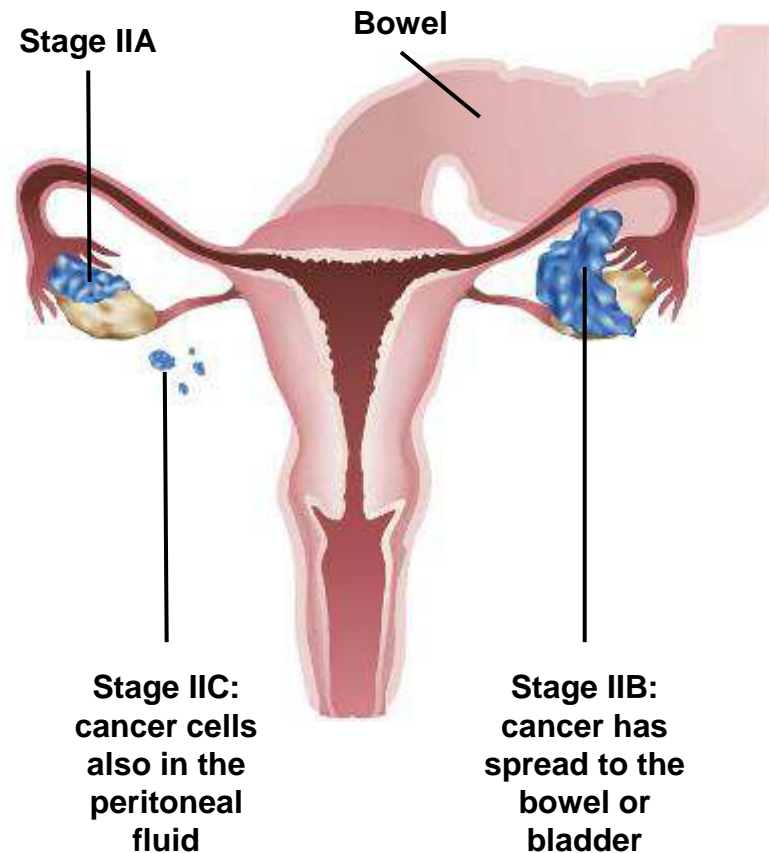


# Stadio II

**Stadio II:** Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie e/o le tube con estensione pelvica o carcinoma peritoneale primitivo

## ***Stage II: tumour involves one or both ovaries with pelvic extensions***

### FIGO staging of ovarian cancer: stage II



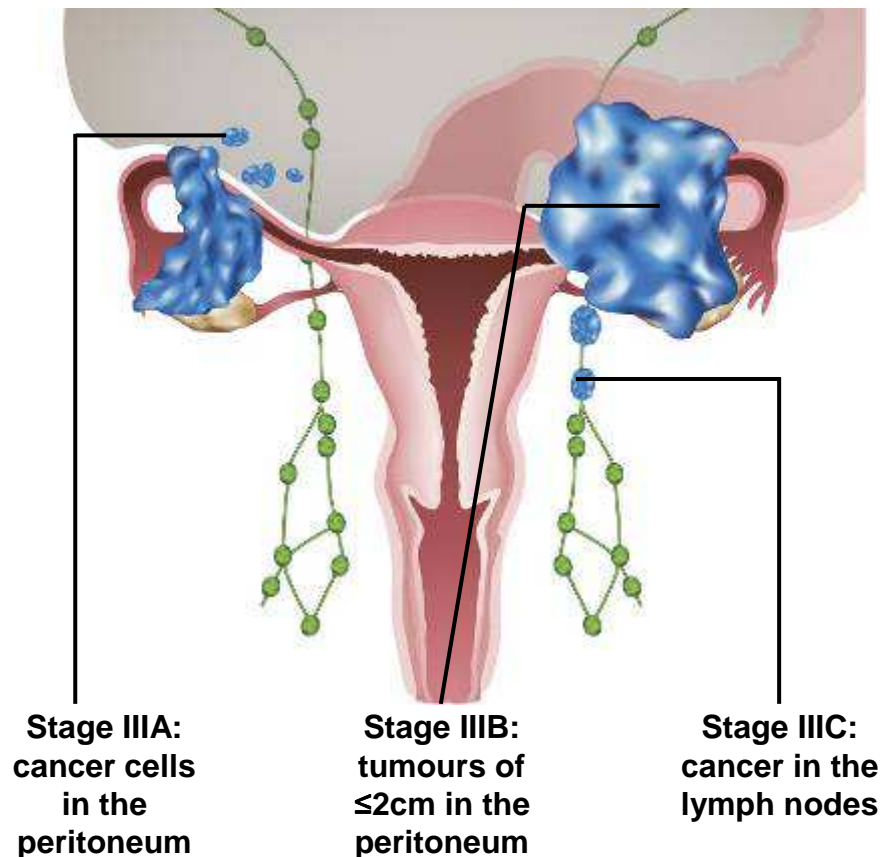
- IIA: extension or implants on uterus or fallopian tube(s), or both
- IIB: extension to other pelvic tissues (e.g. bladder or rectum)
- IIC: pelvic extension (uterus, fallopian tubes, or other pelvic tissues) with malignant cells in peritoneal fluid or washings of peritoneum

# Stadio III

- Tumore che coinvolge una o entrambe le ovaie o le tube, o carcinoma peritoneale primitivo, con diffusione confermata citologicamente o istologicamente al peritoneo **fuori dalla pelvi** e/o metastasi ai linfonodi retro-peritoneali
- *IIIA1. Soltanto linfonodi retro-peritoneali positivi (dimostrati citologicamente o istologicamente)*
- *IIIA1(i) Metastasi con diametro massimo fino a 1 cm*
- *IIIA1(ii) . Metastasi con diametro massimo maggiore di 1 cm*
- *IIIA2: Metastasi peritoneali microscopiche extra-pelviche, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali*
- *IIIB . Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo fino a a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retro-peritoneali.*
- *IIIC. Metastasi peritoneali macroscopiche extra-pelviche di diametro massimo superiore a 2 cm, con o senza metastasi nei linfonodi retroperitoneali (inclusa l' estensione del tumore alla capsula del fegato e della milza ,senza interessamento parenchimale dell' uno o dell' altro organo)*

## FIGO staging of ovarian cancer: stage III

***Stage III: tumour involves one or both ovaries with peritoneal metastasis outside the pelvis or retroperitoneal or inguinal node metastasis***

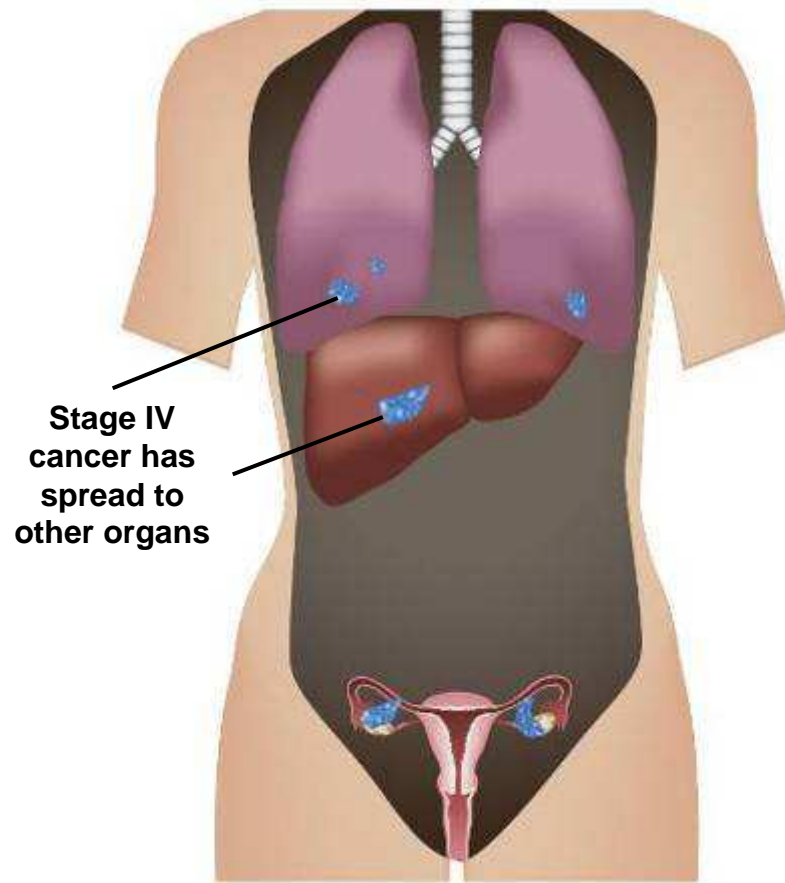


- IIIA: microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis
- IIIB: macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis ≤2cm in greatest dimension
- IIIC: peritoneal metastasis beyond pelvis >2cm in greatest dimension or regional lymph node metastasis, or both

# Stadio IV

- **Stadio IV:** **Metastasi a distanza**, con esclusione delle metastasi peritoneali
- Stadio IVA: Diffusione pleurica con citologia positiva
- Stadio IVB. Metastasi parenchimali e metastasi a organi extra-addominali (inclusi i linfonodi inguinali e i linfonodi al di fuori della cavità addominale)

## IV FIGO staging of ovarian cancer: stage ***Stage IV: distant metastatic disease***



- Stage IV: distant metastasis to liver parenchyma or other visceral organs or malignant pleural effusion
  - excludes peritoneal metastasis
  - if ovarian cancer is on the surface of the liver but not within the liver itself, then the tumour is regarded as stage III



## 2.1. Classificazione dei livelli di evidenza

Prove di tipo I Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati

Prove di tipo II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato

Prove di tipo III Prove ottenute da altro tipo di studi ( non randomizzati, retrospettivi, di coorte, caso controllo e loro metanalisi)

Prove di tipo IV Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida



### **Classificazione della forza delle raccomandazioni**

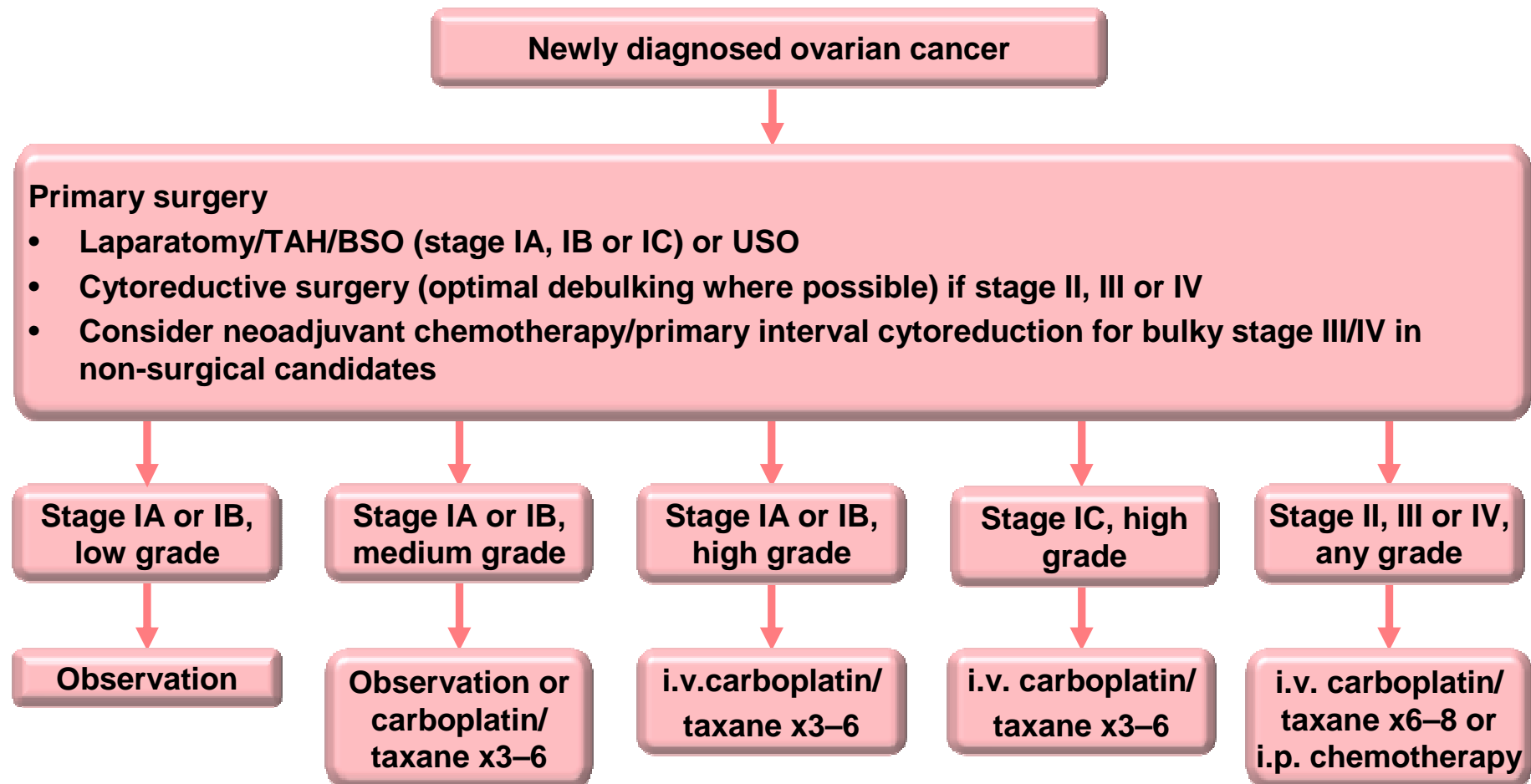
- A** Comportamento o intervento fortemente raccomandato
- B** Comportamento o intervento raccomandato
- C** Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto
- D** Comportamento o intervento da non raccomandare
- E** Comportamento o intervento da disincentivare

# Terapia chirurgica

- Nelle pazienti con malattia in **stadio iniziale**, la chirurgia conservativa deve associarsi ad una stadiazione intensiva peritoneale e retro peritoneale. Indicazione: **Positiva forte**
- Negli stadi avanzati, ad eccezione di pazienti con diffusione extra-addominale di malattia o con sfavorevole PS o elevato ASA, **l'approccio chirurgico primario deve essere effettuato**. Indicazione: **Positiva forte**

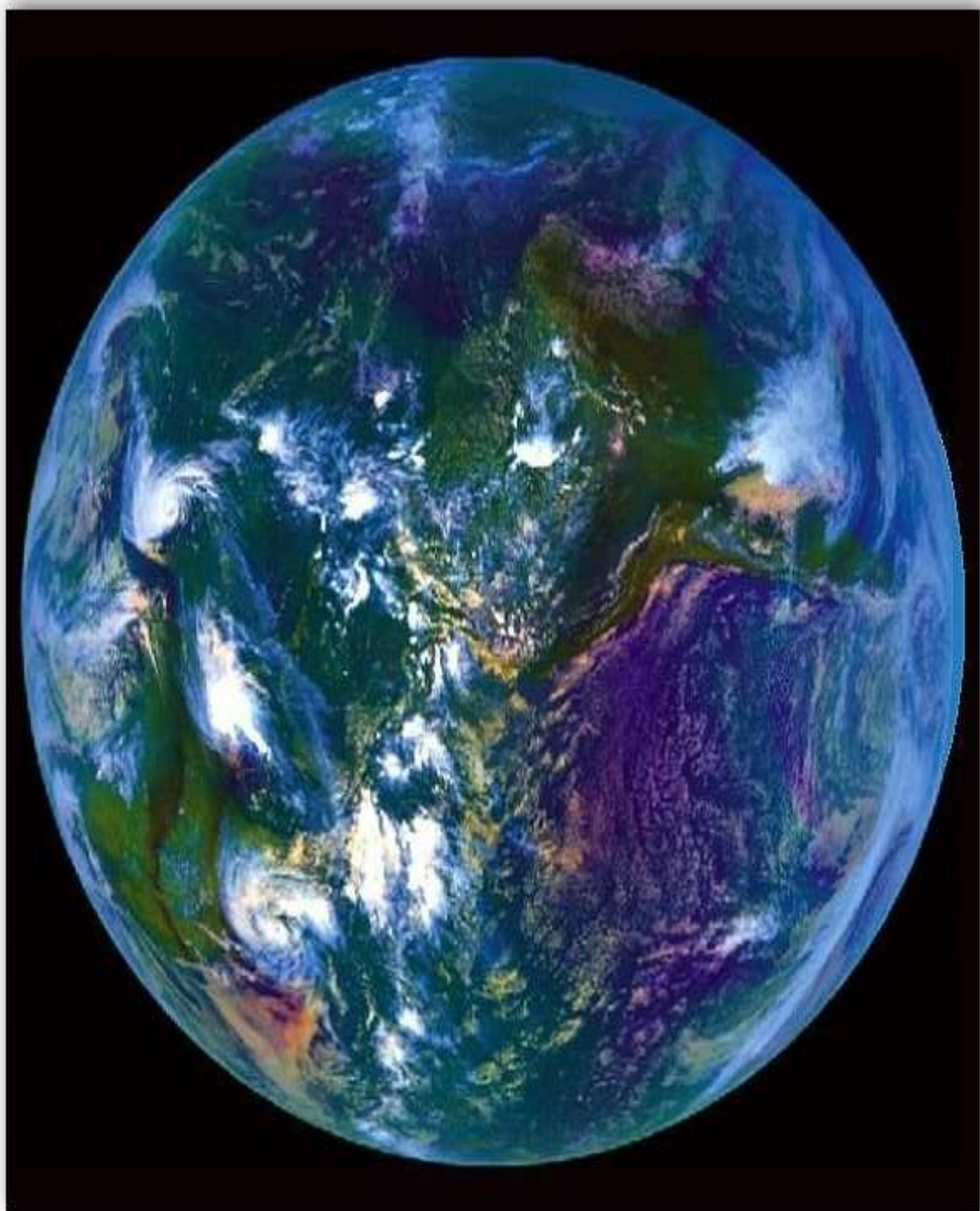
# Primary treatment for ovarian cancer <sup>1</sup>

*Surgery followed by carboplatin/taxane combination therapy is commonly used to treat newly diagnosed ovarian cancer in clinical practice*



TAH = total abdominal hysterectomy; BSO = bilateral salpingo-oophorectomy; USO = unilateral salpingo-oophorectomy;  
i.v. = intravenous; i.p. = intraperitoneal

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Epithelial Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer).



# Terapia medica

- Basso rischio: IA, IB G1, non a cell chiare
- Alto rischio: IA, IB G2 e 3, IC (qualunque grading)
- Dal II al III: chirurgia citoriduttiva e chemioterapia
- IV ct

# Rationale

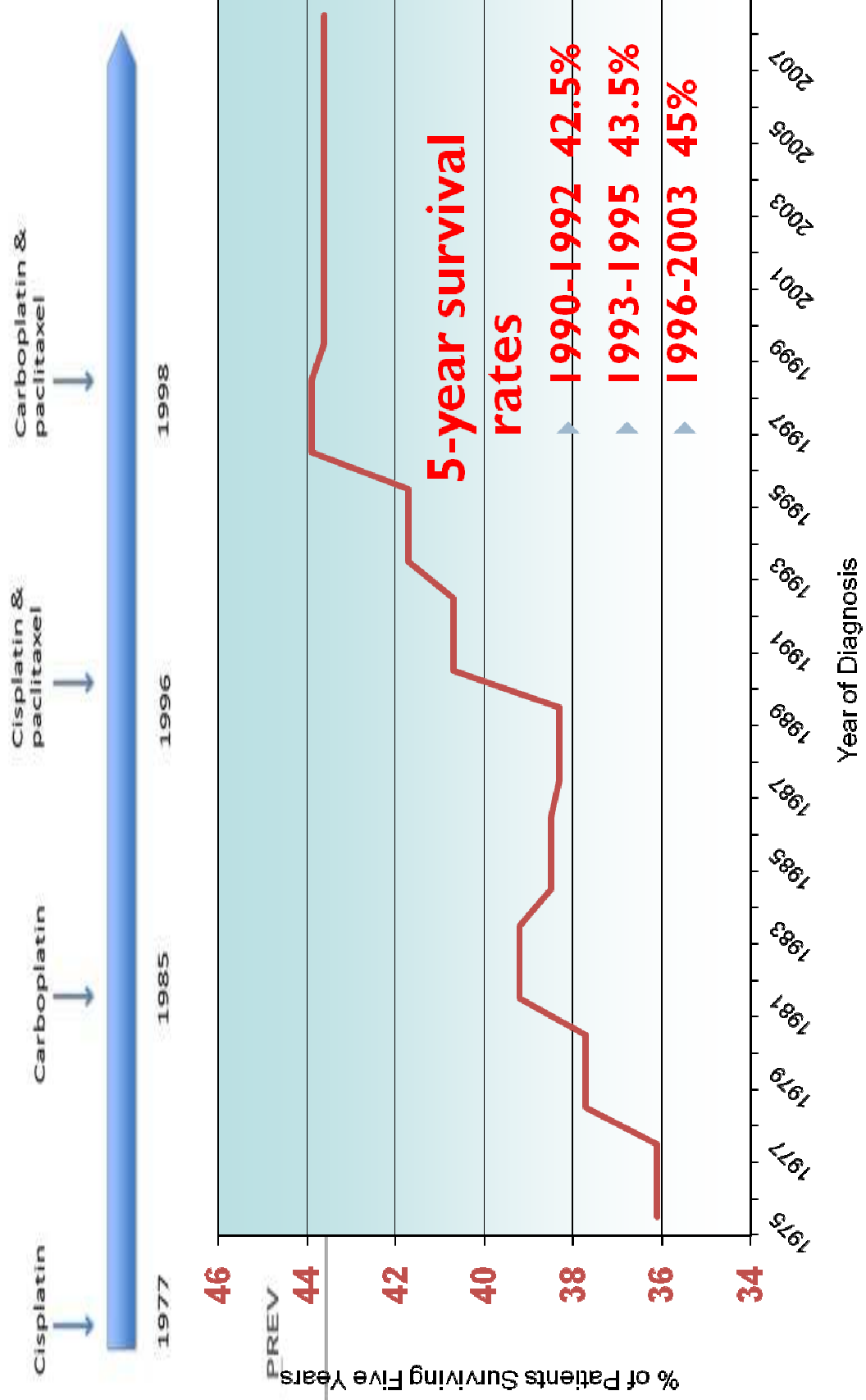
- Ovarian cancer (OC) treatment remains a challenge<sup>1</sup>
- Despite a good response to surgery and platinum-based chemotherapy,
  - About 80% of women with stage III-IV relapse within 5 years
  - More than 50% of women will eventually die from their disease<sup>1</sup>



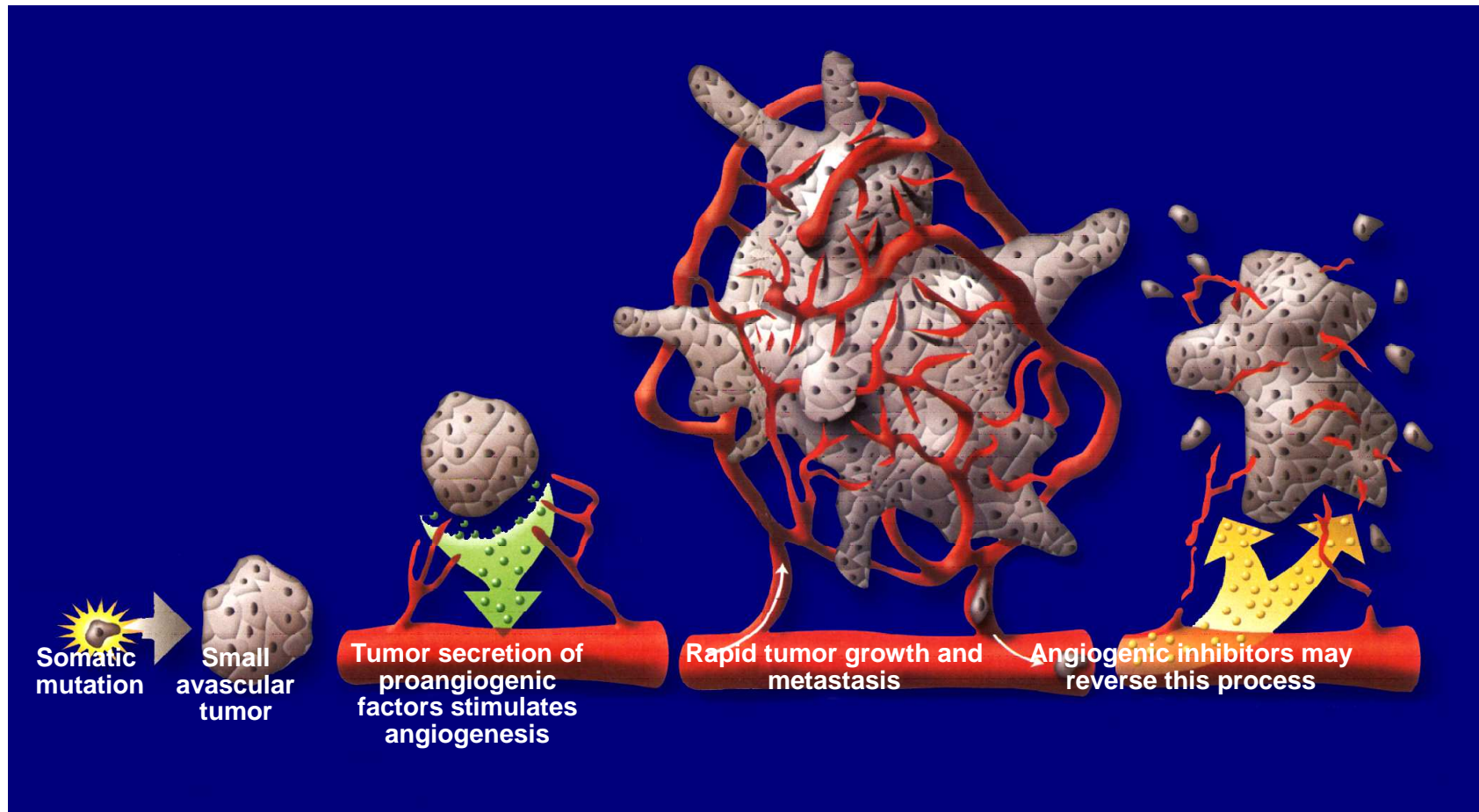
**Angiogenesis plays a central role in progression of OC<sup>2</sup>**

1. Chemotherapy for advanced ovarian cancer (Review); The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. - Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer (Review) Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2. Hefler, et al. Clin Cancer Res 2007; 3. Huynh, et al. Mol Cancer Ther 2007; 4. Hurwitz, et al. NEJM 2004; 5. Sandler, et al. NEJM 2006; 6. Miller, et al. NEJM 2007; 7. Yang, et al. NEJM 2003

# Chemotherapy

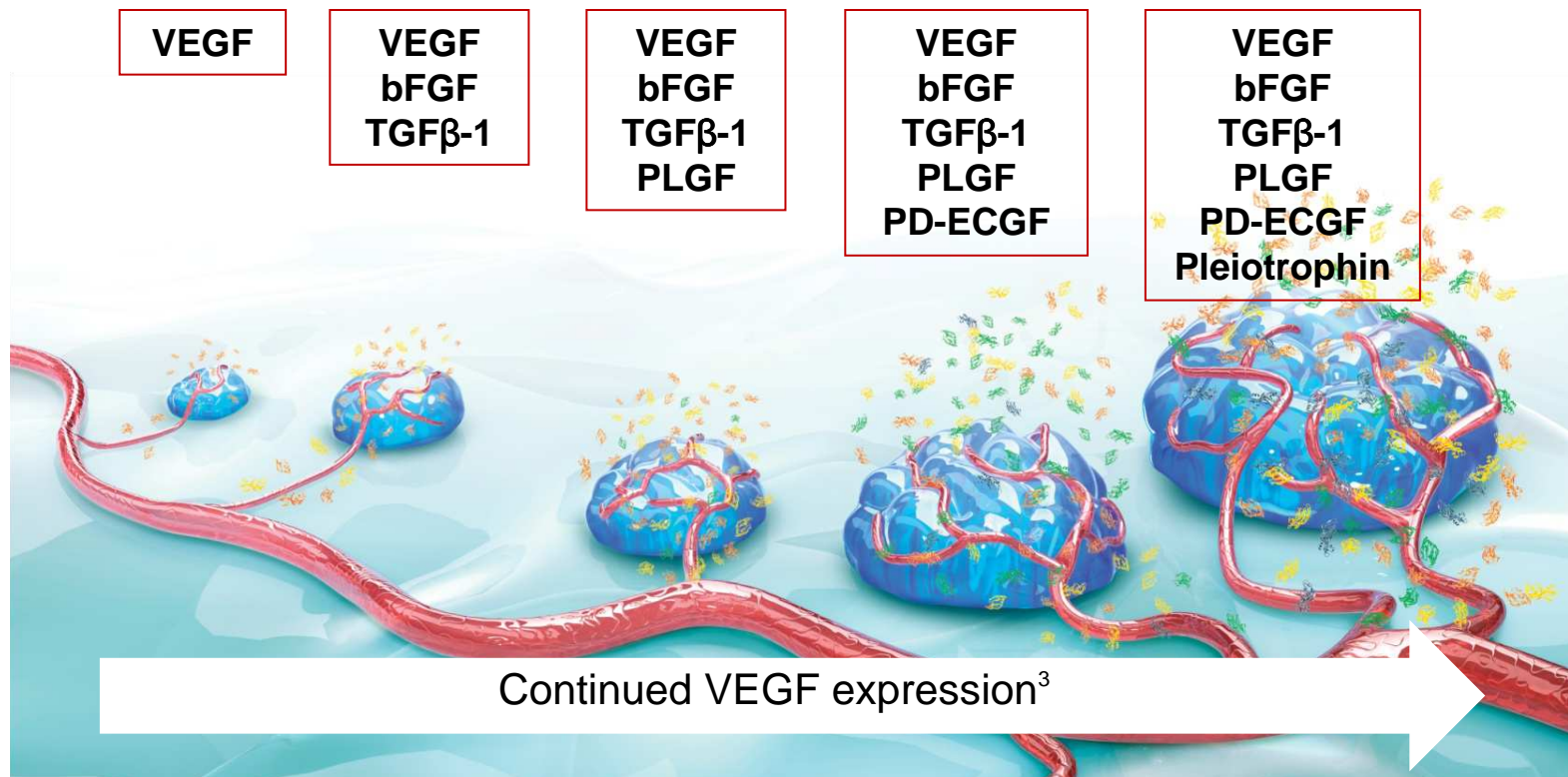


# The Angiogenic Switch and Antiangiogenic Therapy



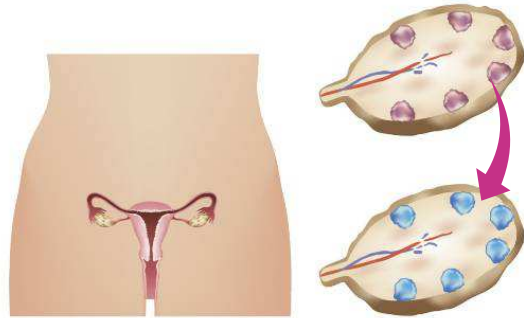


# VEGF is an early and persistent promoter of tumour angiogenesis<sup>1-4</sup>

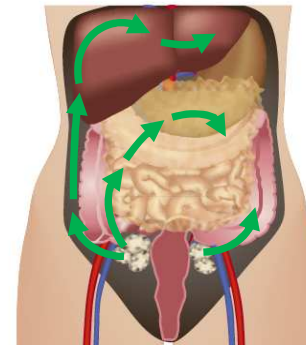


- Tumours continually require VEGF to recruit new vasculature<sup>5</sup>
- VEGF continues to be expressed throughout tumour progression, even as secondary pathways emerge<sup>2,3,6,7</sup>

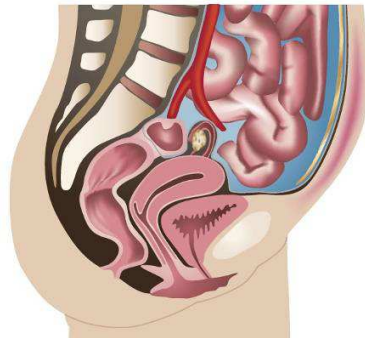
# VEGF is highly expressed in ovarian cancer, with multiple effects



Switch from benign to malignant growth pattern<sup>1</sup>



Formation of the metastases typical of ovarian cancer on the peritoneum<sup>3</sup>



Accumulation of ascites, by increasing peritoneal blood vessel permeability<sup>1-5</sup>

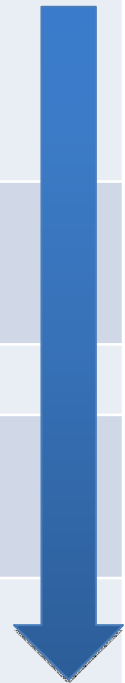
1. Schumacher et al. Cancer Res 2007
2. Ramakrishnan et al. Angiogenesis 2005; 3. Zhang et al. Am J Pathol 2002
4. Trinh, et al. Br J Cancer 2009; 5. Belotti, et al. Cancer Res 2003

# Bevacizumab in ovarian cancer: four pivotal trials: Dose? Duration?

4245 patients  
Getting?

	Trial	Chemotherapy	Bevacizumab	PFS HR
<b>First line</b>				
	GOG-0218 <sup>1</sup> (n=1873)	Paclitaxel Carboplatin	Concurrent and maintenance 15 mg/kg q3w (3-arm trial) Concurrent 7.5 mg/kg q3w (2 arm)	0.72
	ICON7 <sup>2</sup> (n=1528)	Paclitaxel Carboplatin	only 7.5 mg/kg q3w (2 arm)	0.81
<b>Second line</b>				
<b>Platinum resistant</b>	Aurora <sup>3</sup> (n=361)	Caelyx Topotecan Paclitaxel	Concurrent 10 mg/kg q2w (2 arm)	0.48
<b>Platinum sensitive</b>	OCEANS <sup>4</sup> (n=484)	Gemcitabine Carboplatin	Concurrent 15 mg/kg q3w (2 arm)	0.48

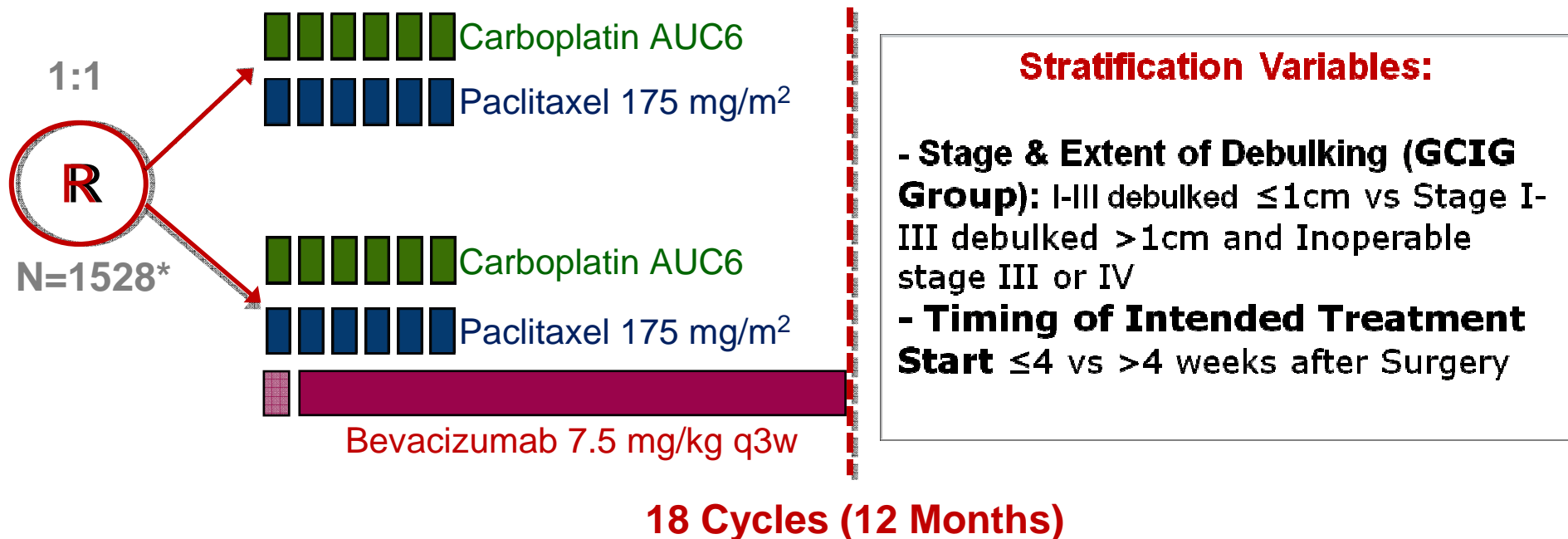
Which patients?  
No biomarker



1. Burger et al. N Engl J Med 2011  
 2. Perren et al. N Engl J Med 2011  
 3. Pujade-Laurain et al. J Clin Oncol 2012  
 4. Aghajanian et al. J Clin Oncol 2012

# ICON7: study design

*Academic-led, industry-supported trial to investigate use of bevacizumab and to support licensing*



\*Dec 2006 to Feb 2009

Graphical elaboration from text data

# Farmaci anti angiogenetici

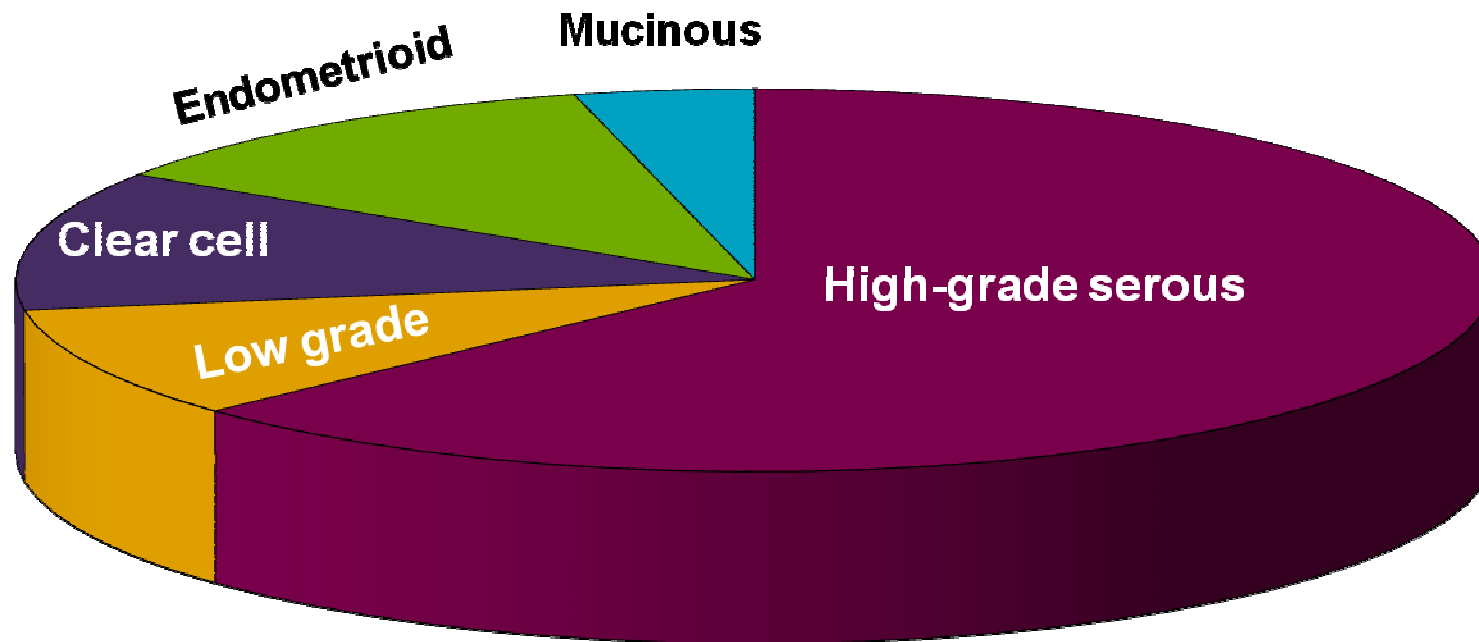
- Il bersaglio è il sistema vascolare
- Attivi in tutti i sottotipi istologici in associazione a ct
- Attivi dopo 6 cicli di ct come mantenimento (totale 15 mesi) : trattamento adiuvante



# Tipi di trattamento oncologico

- Adiuvante
- Neoadiuvante
- Prima linea
- Seconda/ terza... linea
- Simultaneous care
- Palliative care

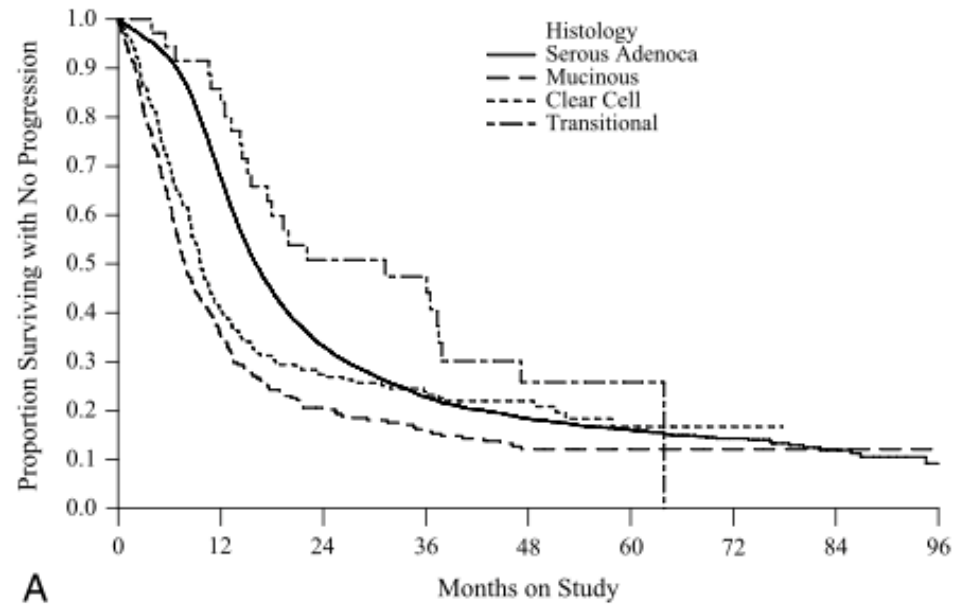
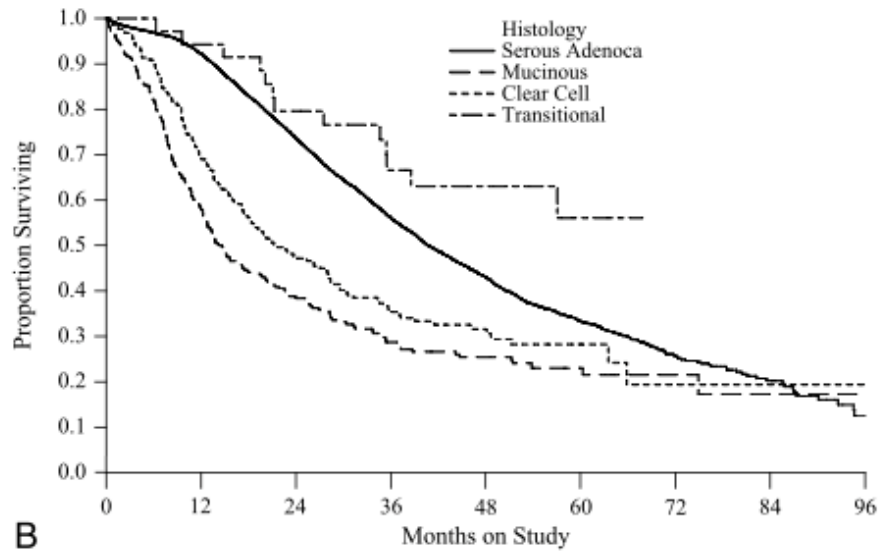
# Histopathological subtypes of ovarian cancer





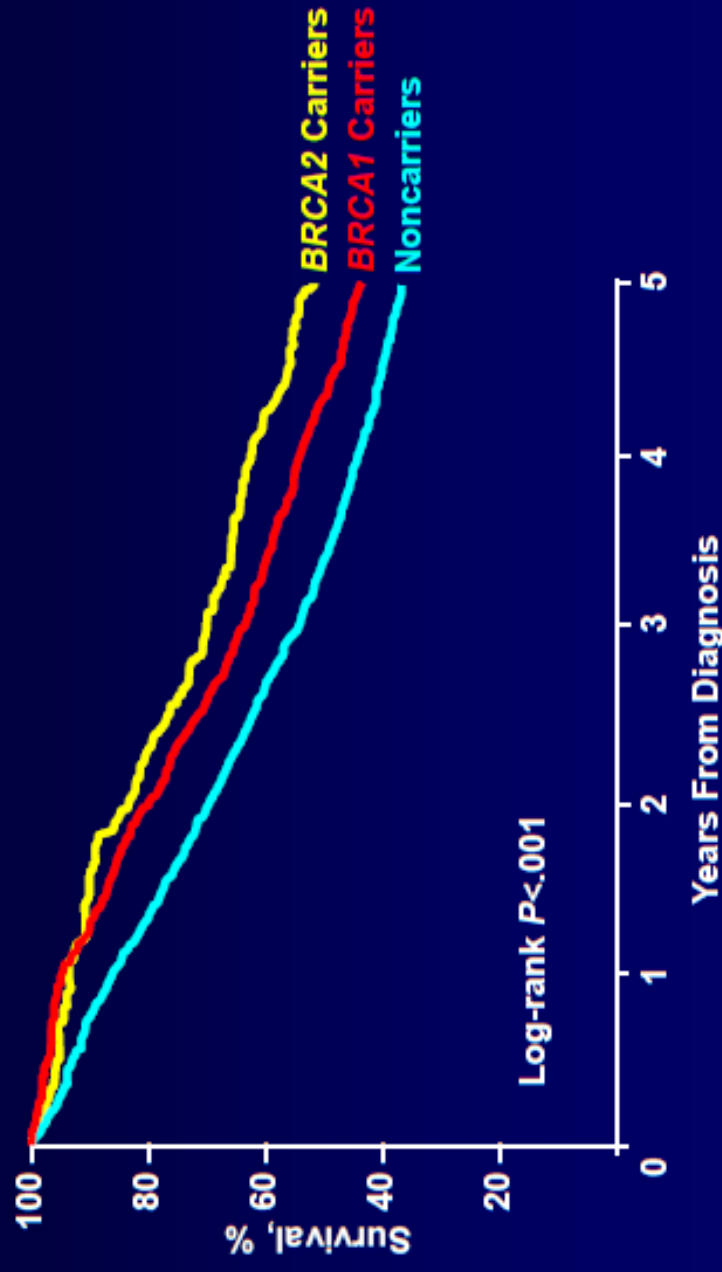
# Ovarian cancer not one disease

8704 patients from 7 randomised trials



# Impact on Patient Prognosis

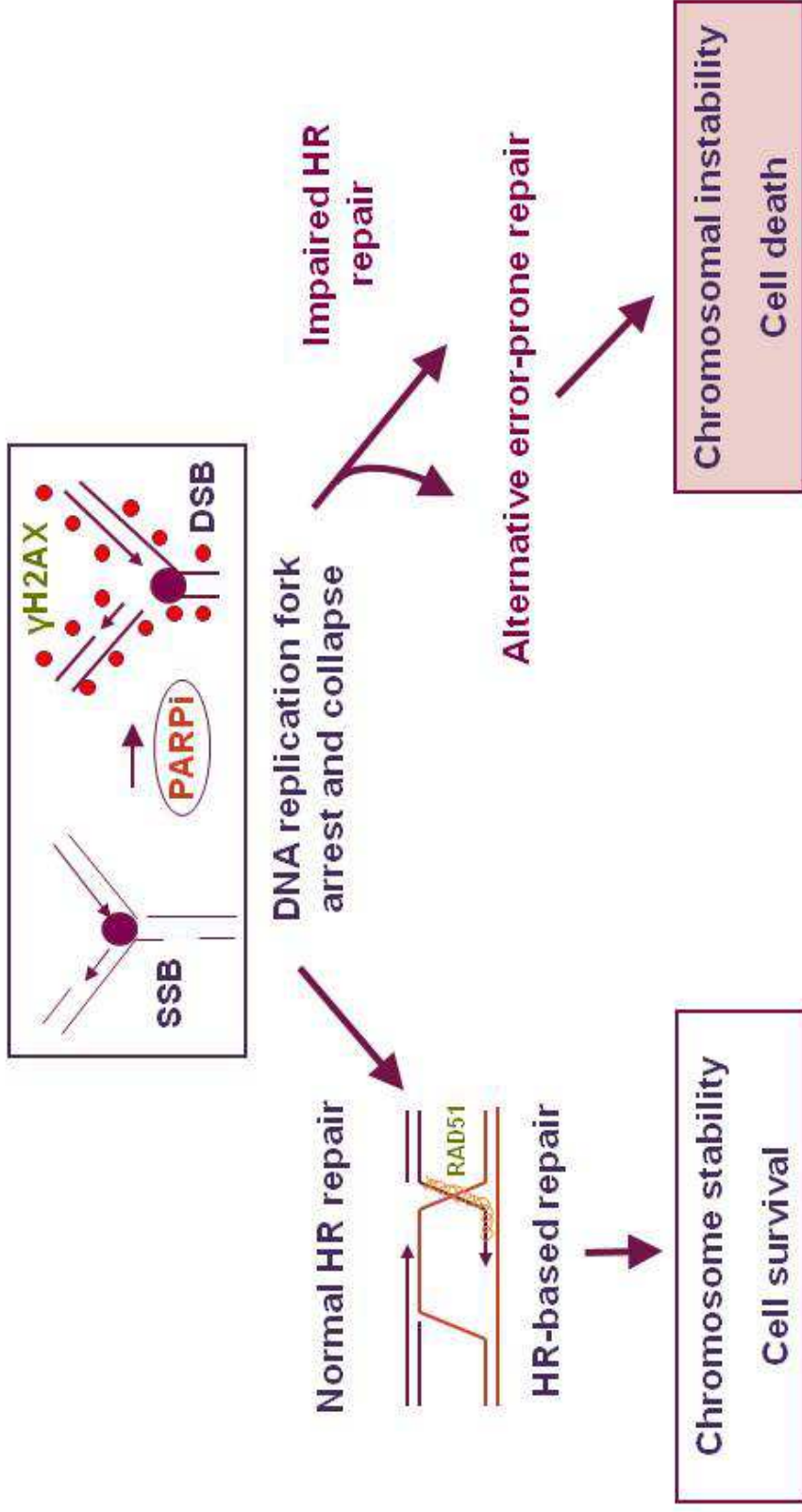
Kaplan-Meier estimates of cumulative survival according to BRCA1/2 Status



**Pooled analysis of 26 observational studies**

Bolton K, et al. *JAMA*. 2012;307(4):382-390.

# PARP inhibition and tumor-selective synthetic lethality



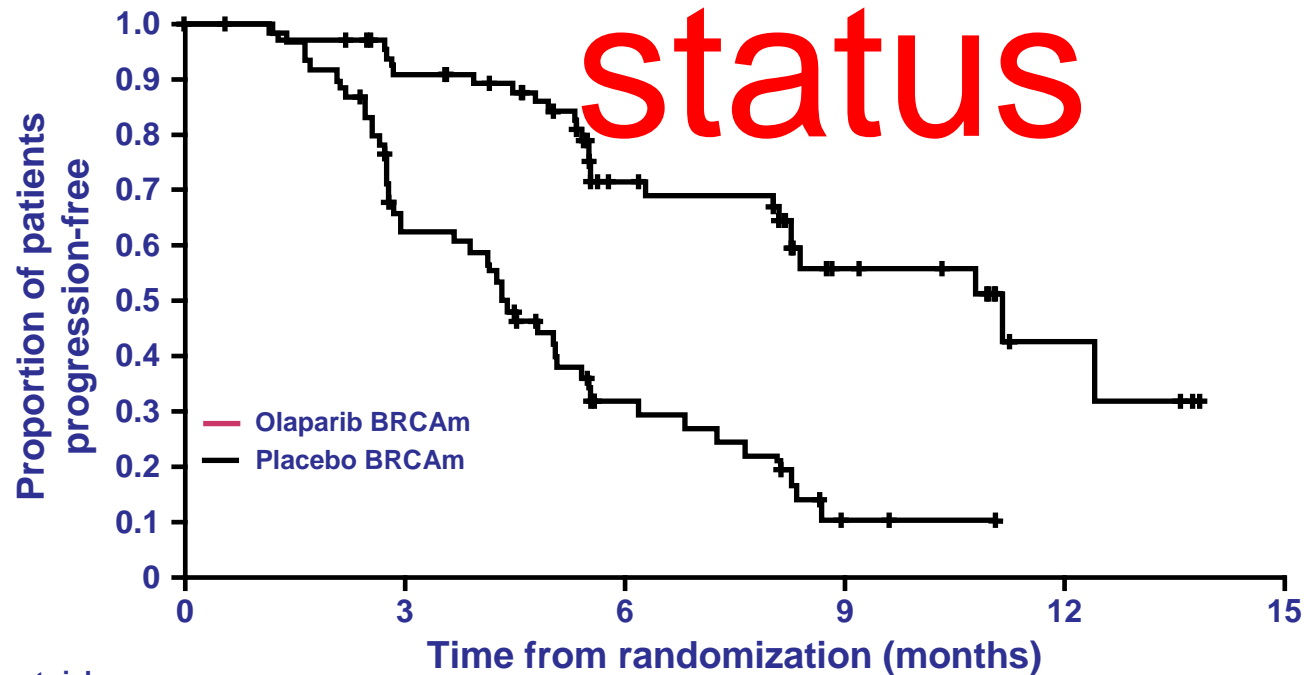
Slide provided with permission by Andrew Tutt

DSB, double-strand break; HR, homologous recombination; SSB, single-strand break  
Farmer H et al. *Nature* 2005;434:917–921; Bryant HE et al. *Nature* 2005;434:913–917

PRESENTED AT: ASCO

Annual '12 Meeting

# PFS by BRCAm status



## Number at risk

Olaparib BRCAm	74	59	33	14	4	0
Placebo BRCAm	62	35	13	2	0	0

- 82% reduction in risk of disease progression or death with olaparib

# Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nei percorsi assistenziali e terapeutici delle pazienti con carcinoma ovarico

A cura del Gruppo di Lavoro AIGOM – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP

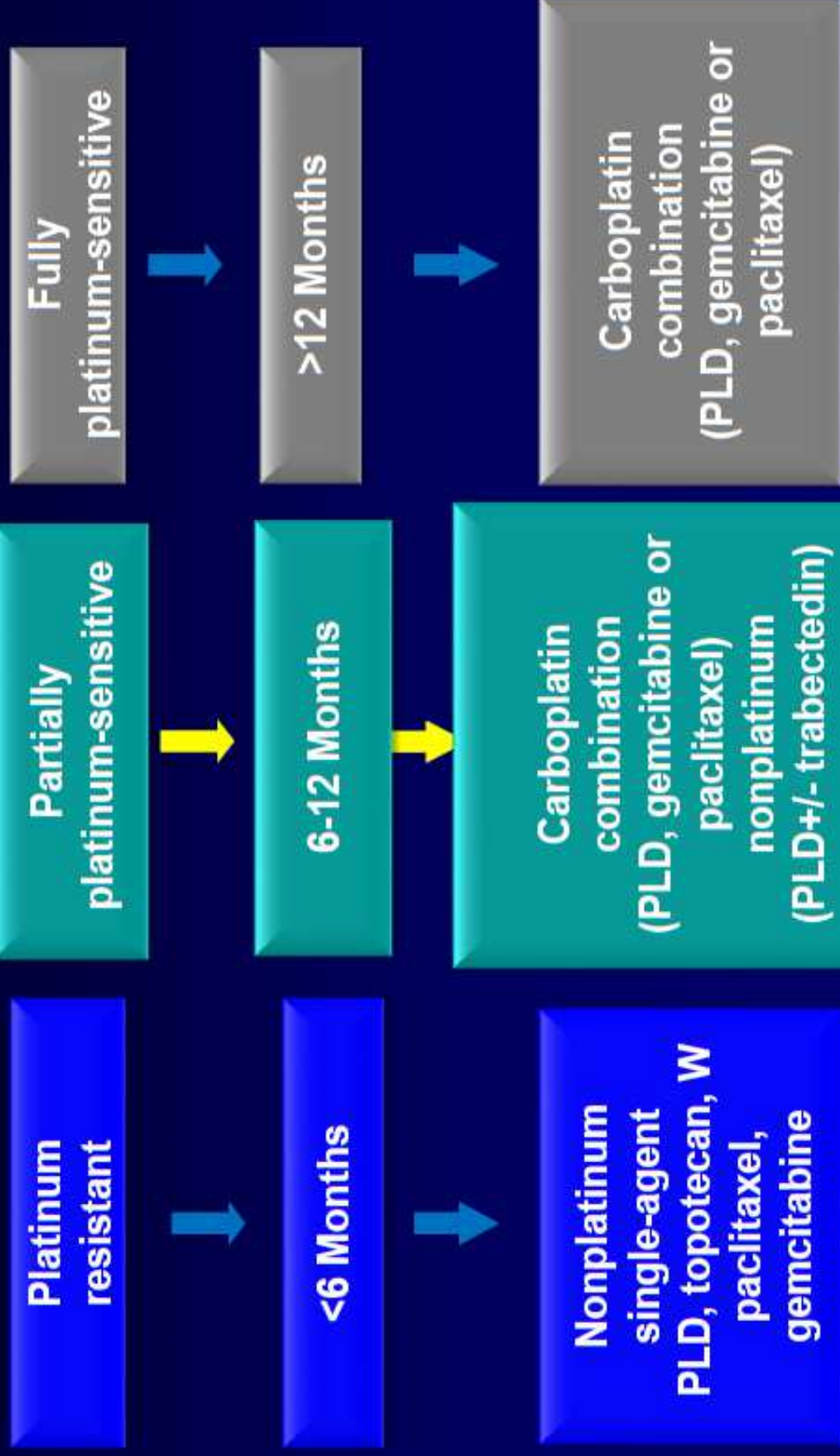
Maria Angela Bello, Ettore Capoluongo, Paola Corera, Claudio Clemente, Nicoletta Colombo, Laura Corbelli, Gaetano De Rosa, Maurizio Genunani, Stefania Gori, Valentina Guarnari, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti, Nicola Morrona, Barbara Pasini, Simona Pignata, Carmine Pirto, Paolo Rinaldi, Enrico Rivesto, Antonio Russo, Pierosandro Tagliarini, Pierfrancesco Tassone, Mauro Truini, Liana Varesco

Luglio 2015



Sulla base di queste evidenze, anche se attualmente il test BRCA è formalmente necessario come test predittivo per l'indicazione alla terapia con il PARP-inibitore, è consigliabile considerare l'invio al test BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Fallopio e di carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare, in previsione di un eventuale utilizzo terapeutico e per favorire l'accesso ad una consulenza genetica oncologica pre-test nell'ambito dei percorsi di prevenzione. La proposta all'esecuzione del

# Generally-Accepted Guideline for Chemotherapy at Recurrence



# Carcinoma ovarico

## Criticità

- Nuove conoscenze della biologia del carcinoma ovarico, e possibili ripercussioni nella strategia terapeutica
- Ruolo fondamentale del chirurgo per ottenere un debulking ottimale (=assenza di tumore macroscopico)
- Necessità di approccio integrato con oncologo, per timing dei trattamenti
- Ruolo della chirurgia di intervallo e nella fase di recidiva
- Nuovi farmaci disponibili (*bevacizumab*, , *PARP-inhibitors*,
- Ruolo di biomarcatori (*CA125*,)

# Neoplasie germinali dell'ovaio

- Rappresentano il 5% delle neoplasie ovariche
- Derivano dalle cellule germinali
- 2/3 si verificano in pazienti giovani
- Producono marcatori dosabili nel siero: AFP o HCG che monitorizzano la risposta al trattamento e il follow up
- Hanno alta malignità e rapida crescita



# Terapia

- La chirurgia è il primo approccio (diagnostica e stadia)
- Chemioterapia: sono altamente chemiosensibili per cui si può pensare a chirurgia conservativa
- Schemi aggressivi contenenti platino