



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

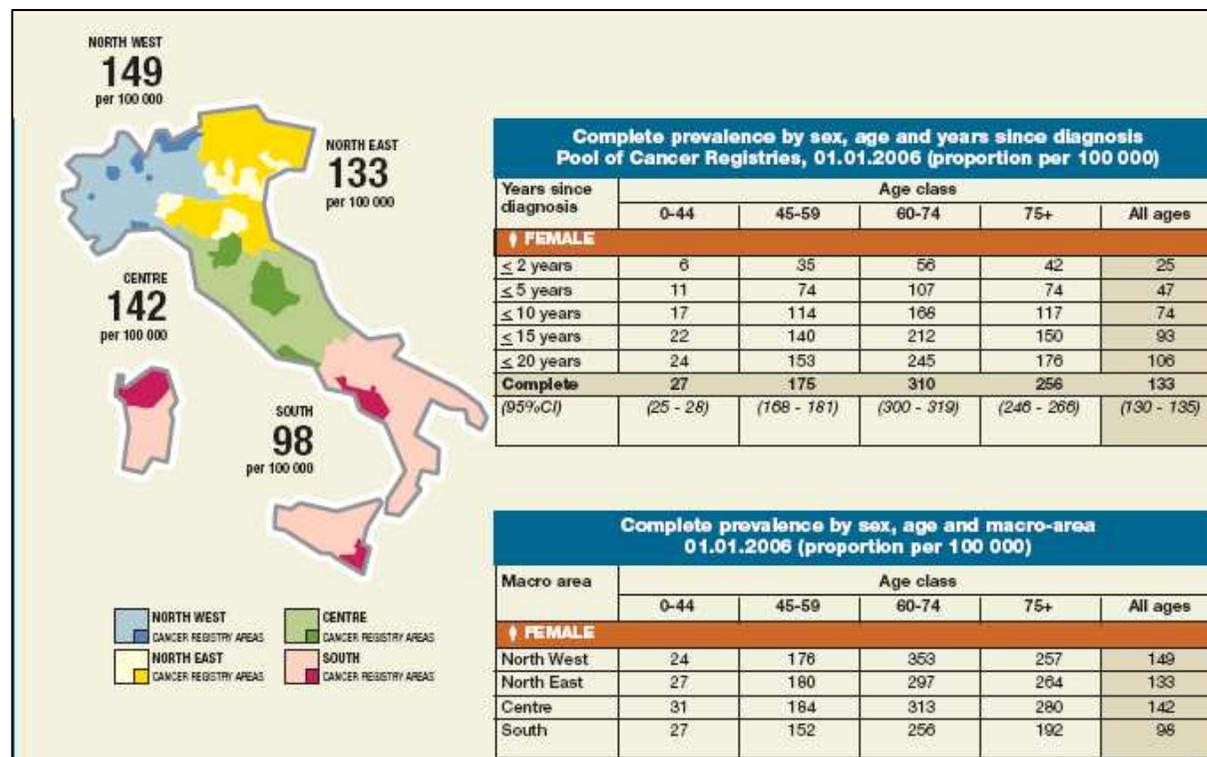
D.ssa Marzola Marina

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

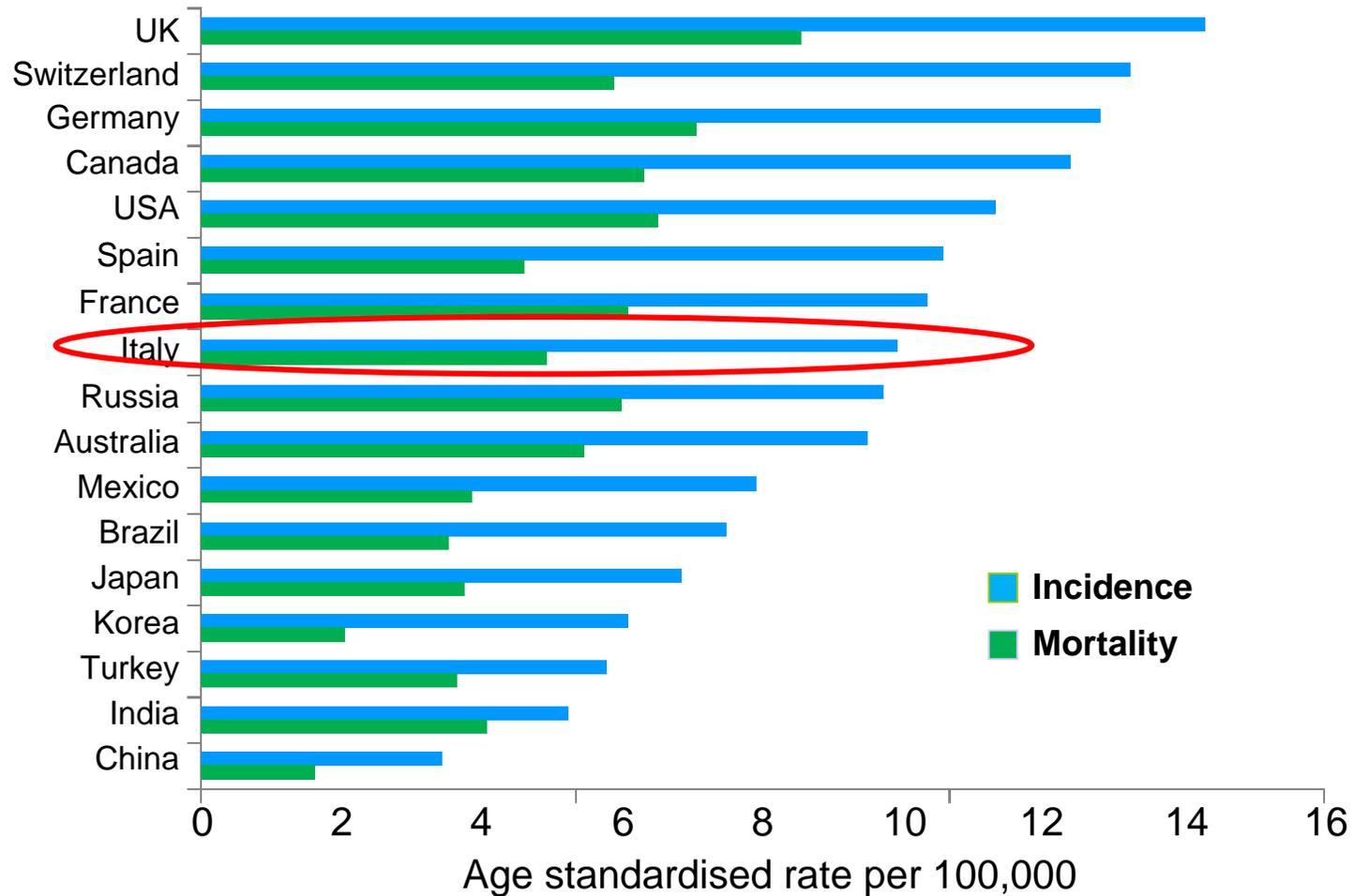


Prevalenza

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

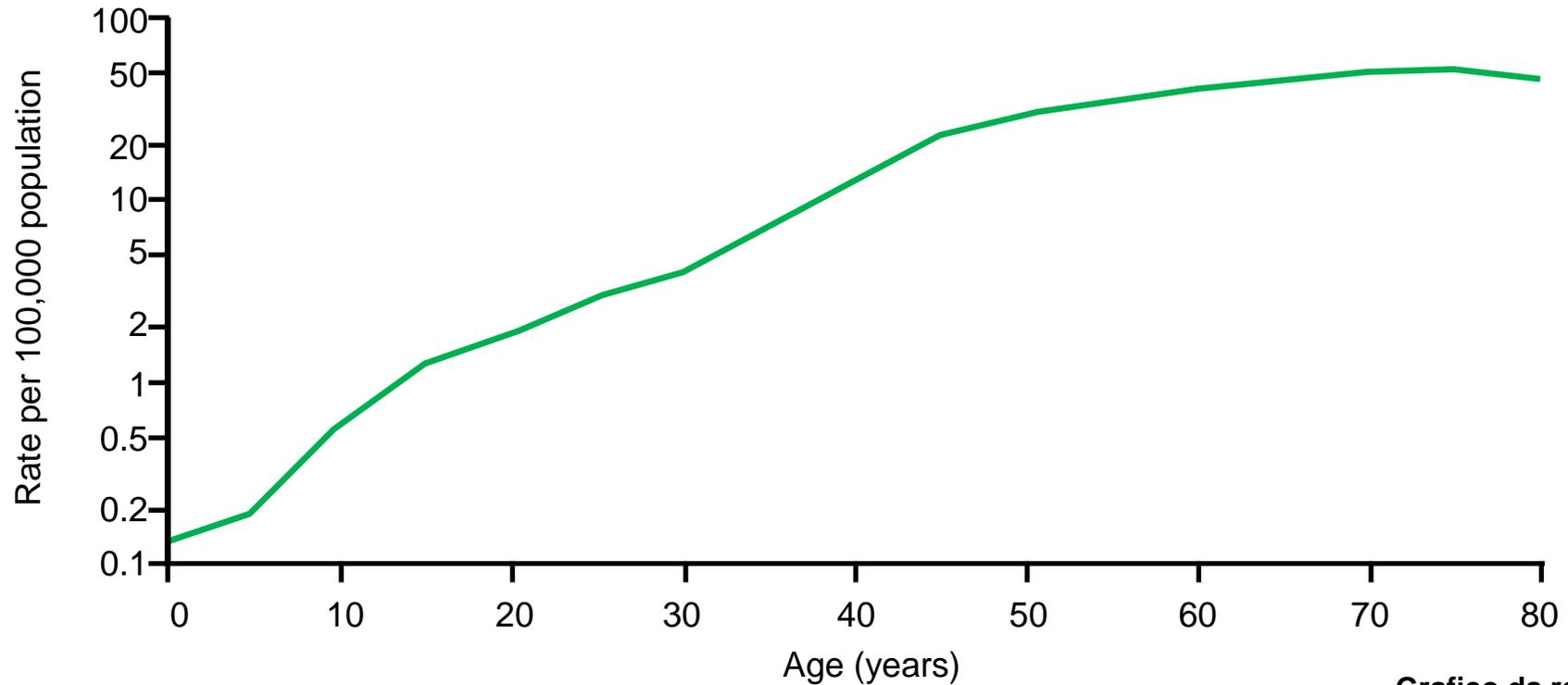


Grafico da ref.1

- The average lifetime risk for ovarian cancer in developed countries is about one in 70²

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 popolazione 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

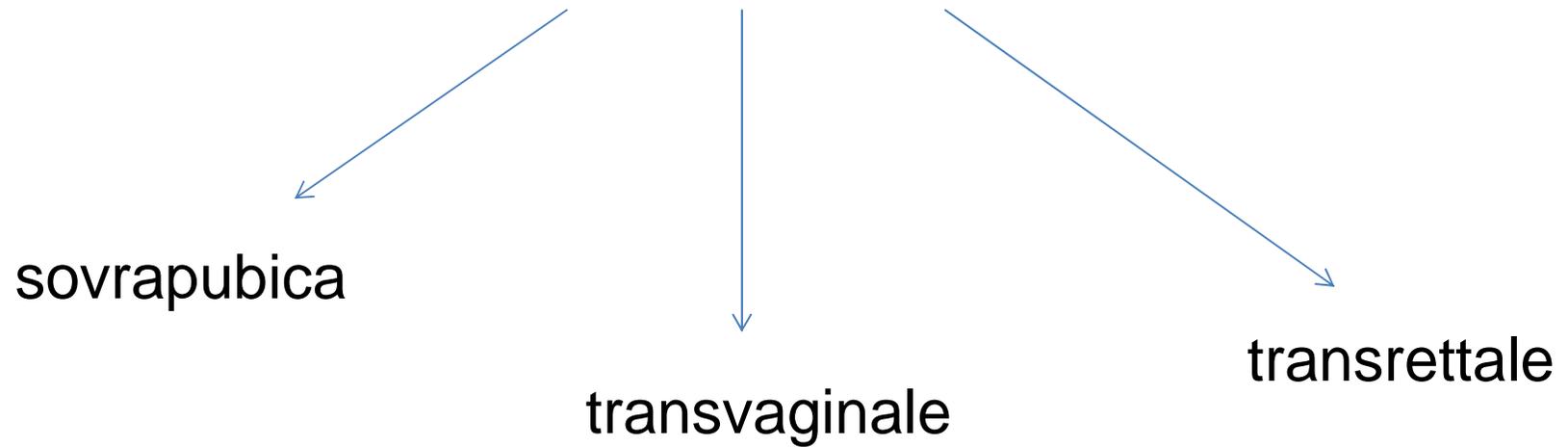
- Elementi per la diagnosi:
- 1) aumento di volume dell'addome
- 2) massa pelvica in sede annessiale
- 3) disturbi da compressione delle strutture pelviche (minzione frequente, stipsi, dolore, senso di pesantezza/tensione nella pelvi)

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



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

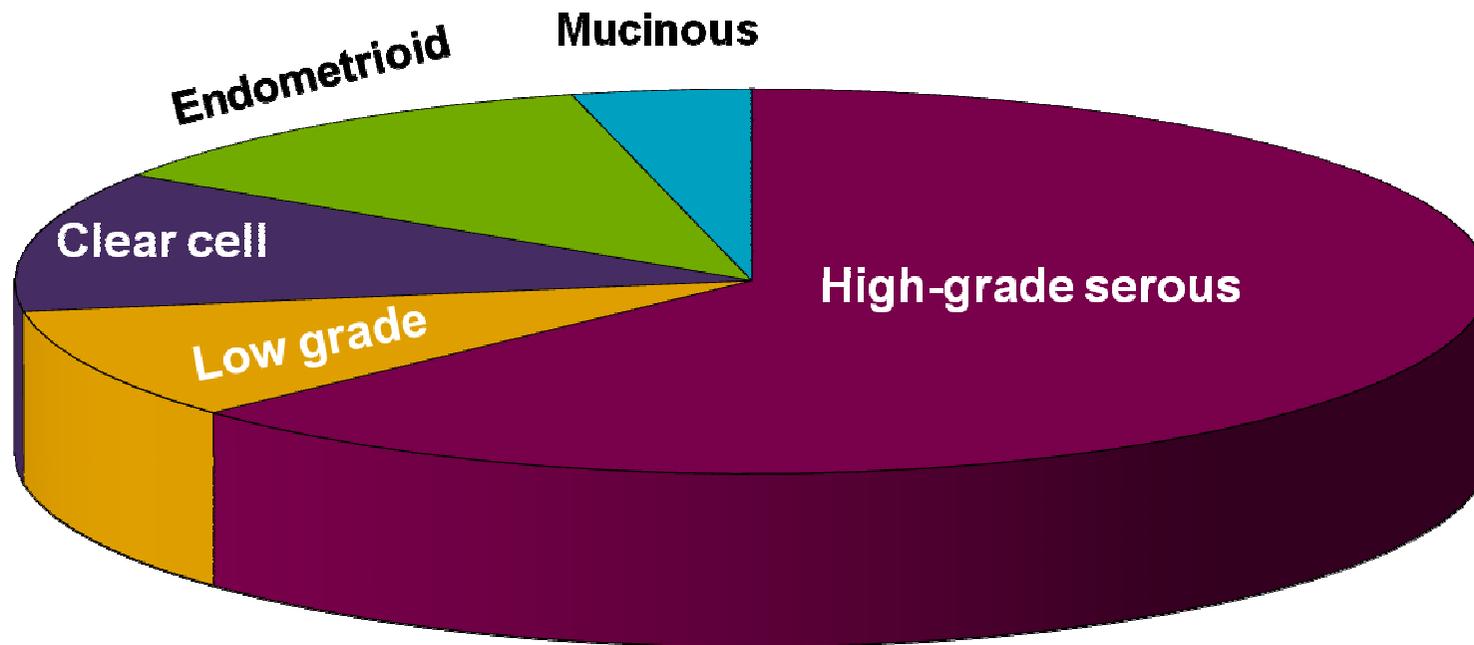
Diagnostica

- 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 endometrioidale 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

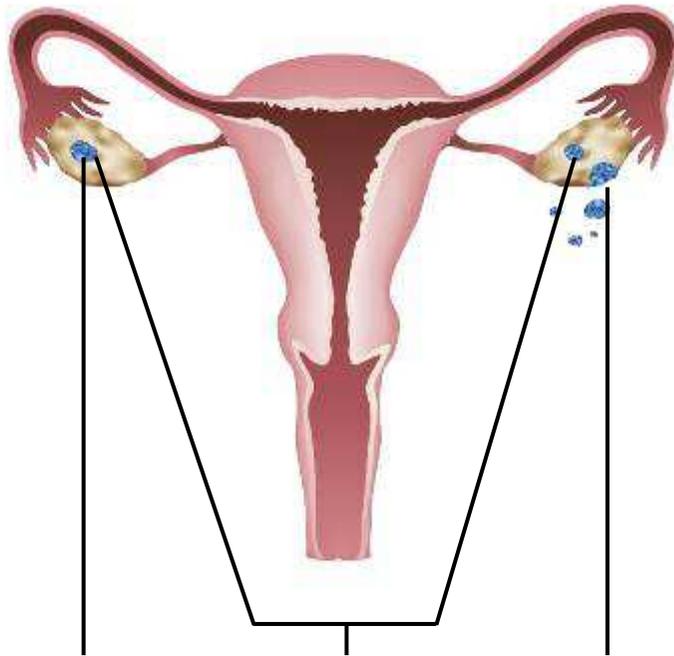
- I tumori di tipo II, che rappresentano il 75% dei casi, comprendono il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometrioidico di alto grado, il carcinoma indifferenziato ed il carcinosarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico **molto aggressivo**, sono spesso in stadio avanzato 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

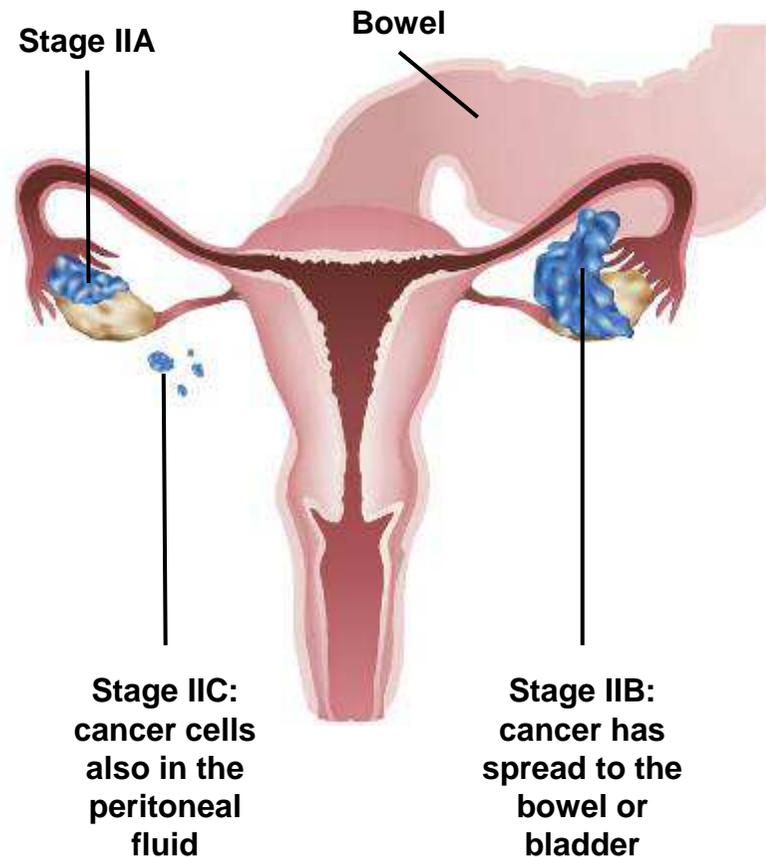
- IC: tumour in one or both ovaries with capsule rupture or tumour on ovarian surface or malignant cells in peritoneal fluid or washings of peritoneum

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



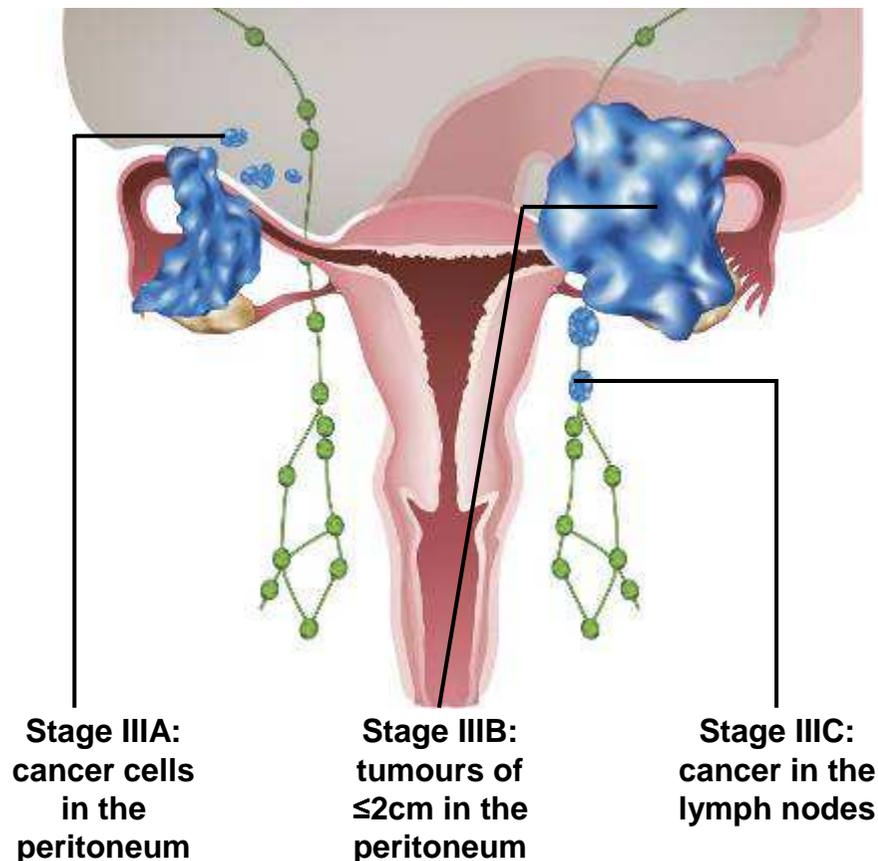
- IIA: extension or implants on uterus or fallopian tube(s), or both
- IIB: extension to other pelvic tissues (e.g. bladder or rectum)
- IIC: pelvic extension (uterus, fallopian tubes, or other pelvic tissues) with malignant cells in peritoneal fluid or washings of peritoneum

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

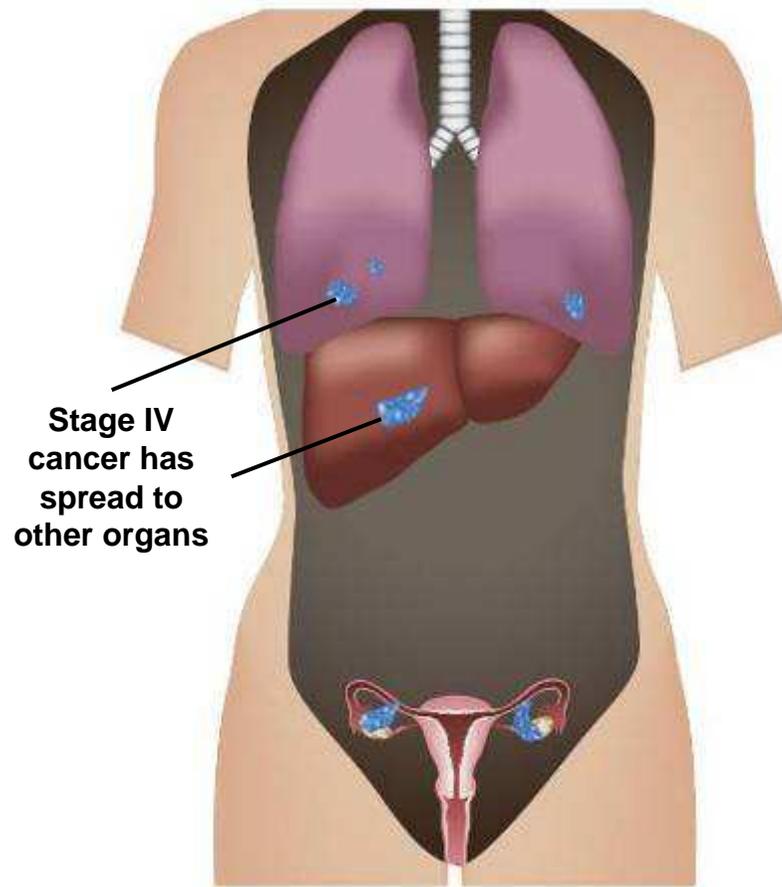


- IIIA: microscopic peritoneal metastasis beyond pelvis
- IIIB: macroscopic peritoneal metastasis beyond pelvis ≤2cm in greatest dimension
- IIIC: peritoneal metastasis beyond pelvis >2cm in greatest dimension or regional lymph node metastasis, or both

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

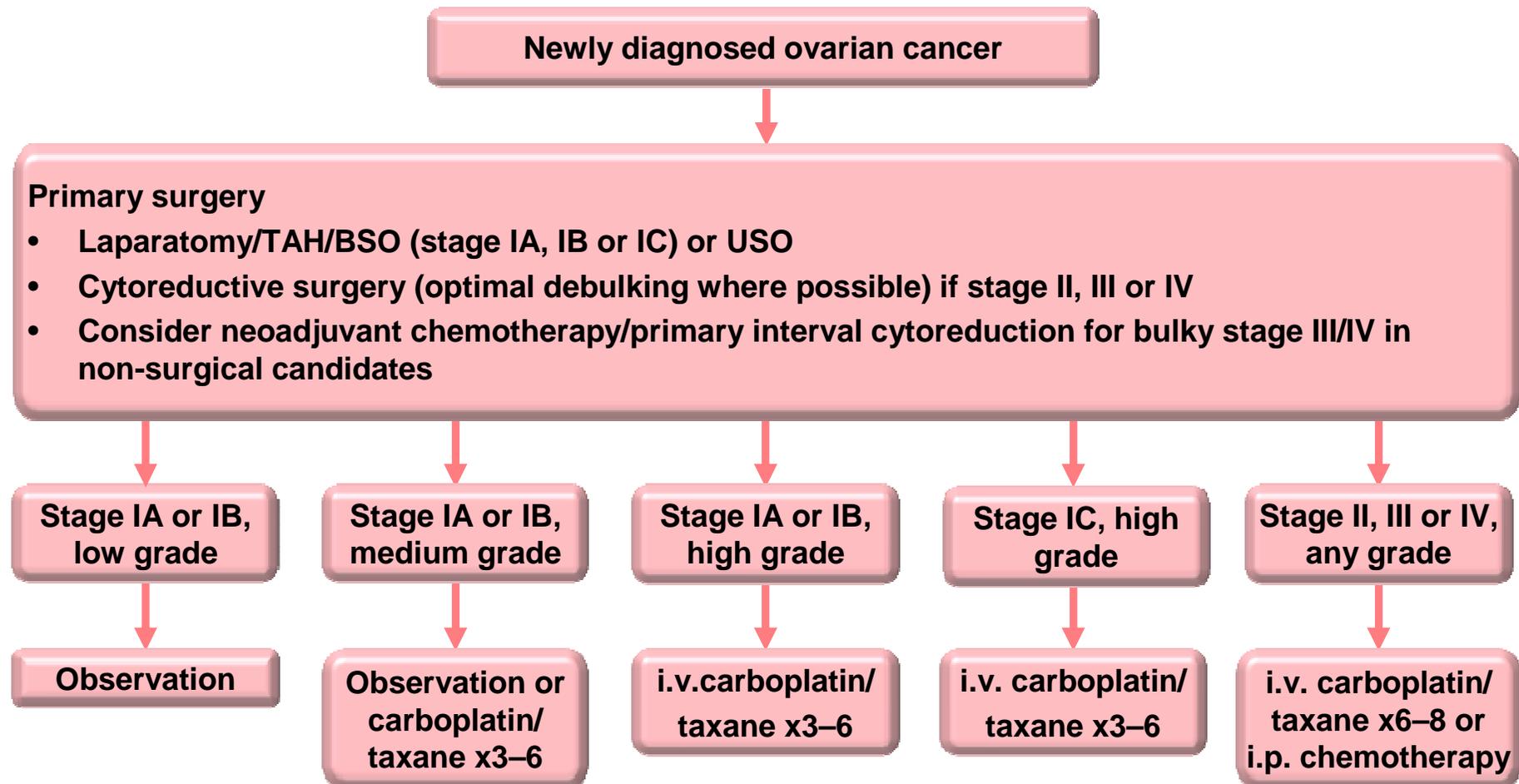
- A** Comportamento o intervento fortemente raccomandato
- B** Comportamento o intervento raccomandato
- C** Comportamento o intervento da considerare, ma di impatto incerto
- D** Comportamento o intervento da non raccomandare
- E** Comportamento o intervento da disincentivare

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**

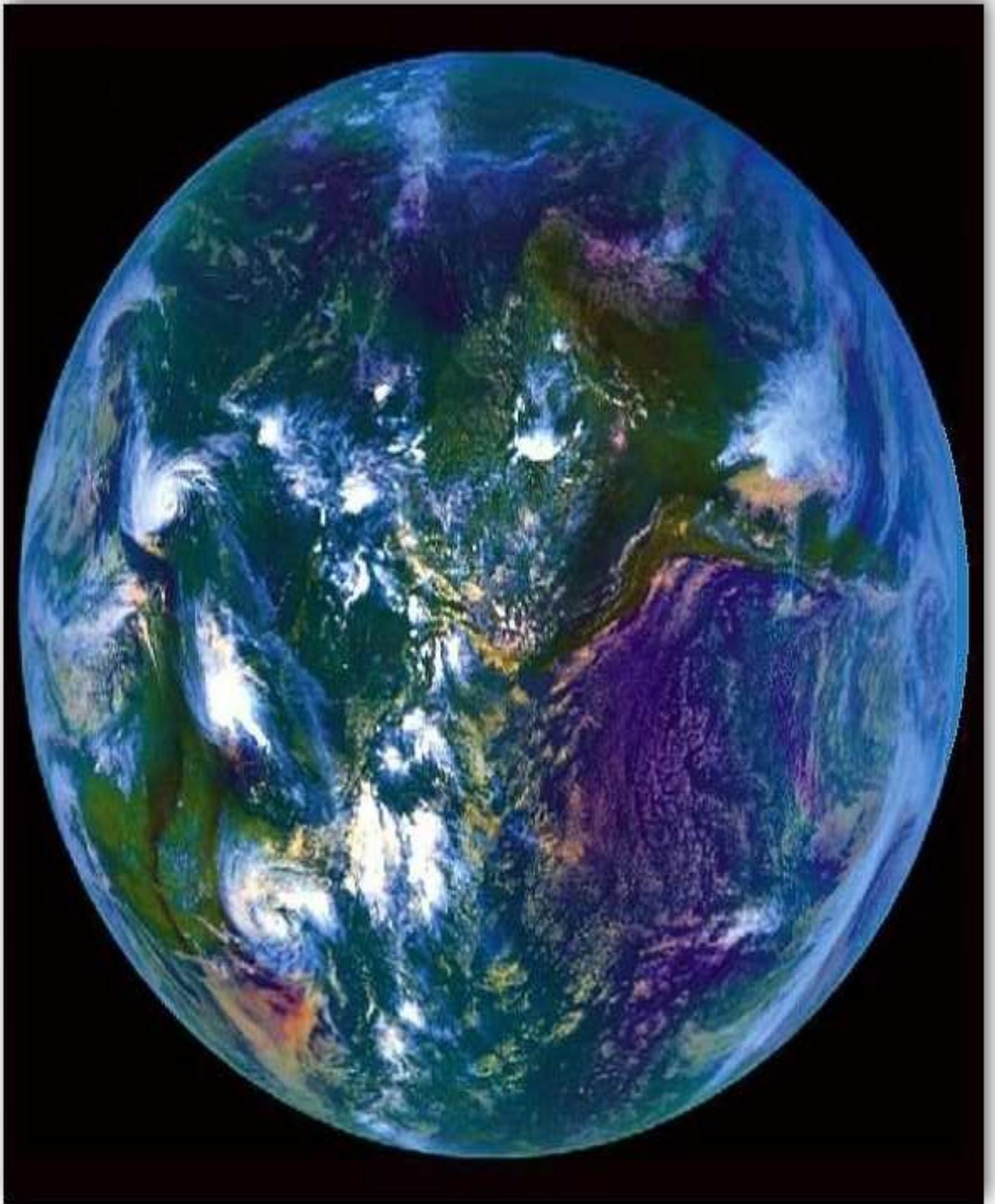
Primary treatment for ovarian cancer ¹

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 citoreducente e chemioterapia
- IV ct

Rationale

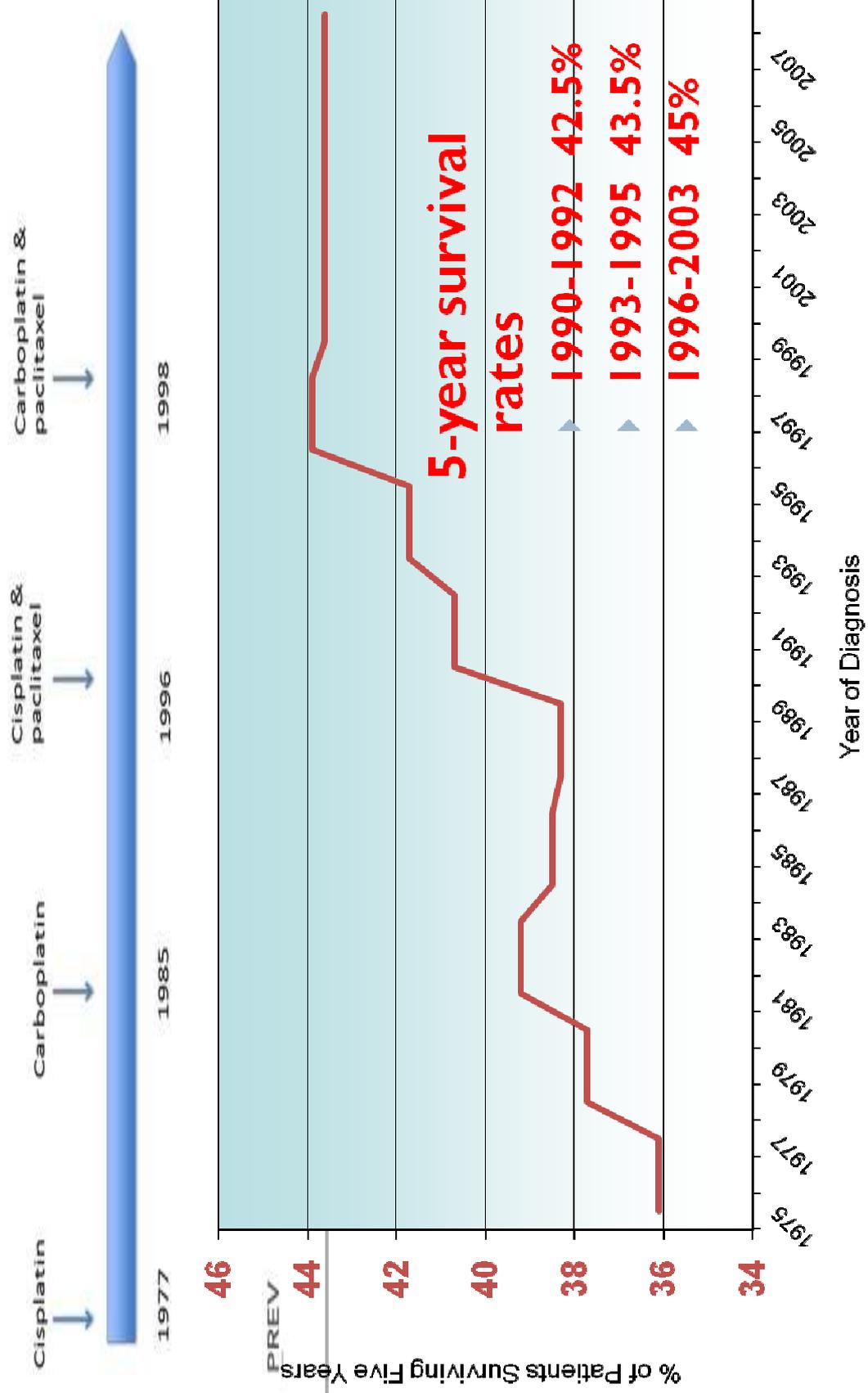
- Ovarian cancer (OC) treatment remains a challenge¹
- Despite a good response to surgery and platinum-based chemotherapy,
 - About 80% of women with stage III-IV relapse within 5 years
 - More than 50% of women will eventually die from their disease¹



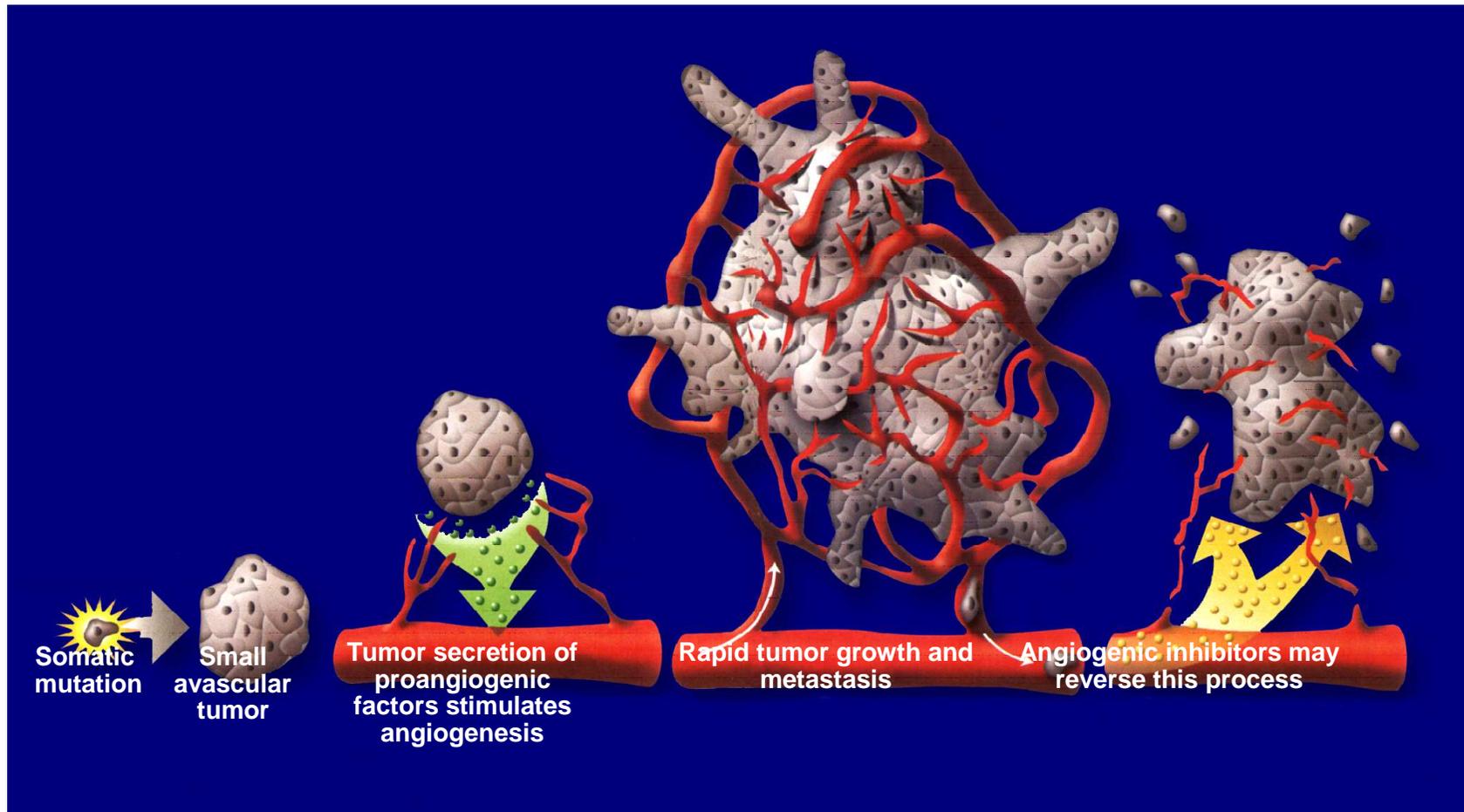
Angiogenesis plays a central role in progression of OC²

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

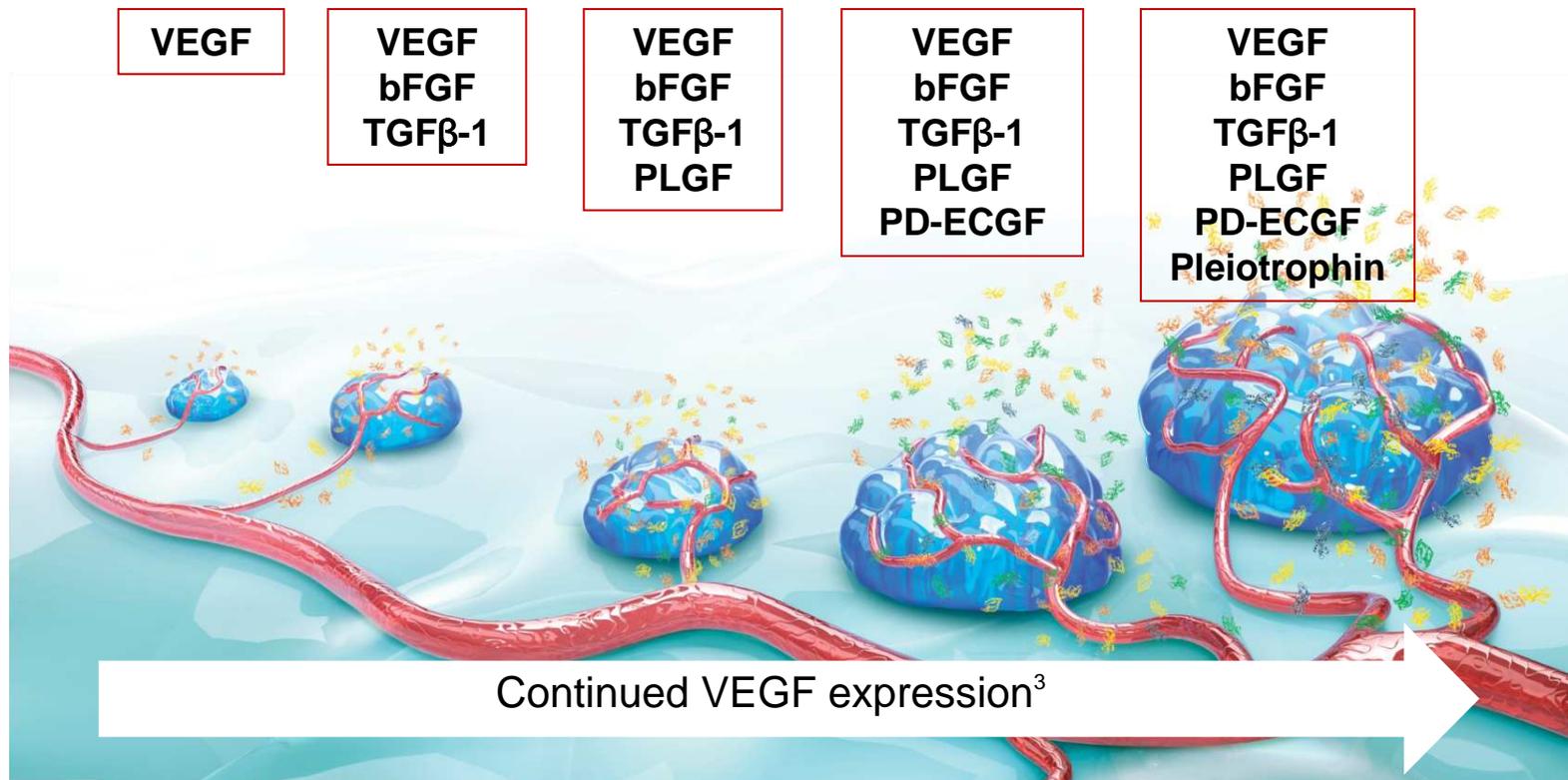
Chemotherapy



The Angiogenic Switch and Antiangiogenic Therapy

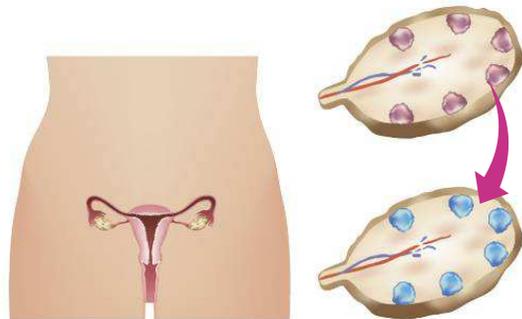


VEGF is an early and persistent promoter of tumour angiogenesis¹⁻⁴

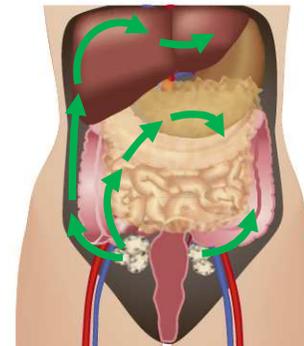


- Tumours continually require VEGF to recruit new vasculature⁵
- VEGF continues to be expressed throughout tumour progression, even as secondary pathways emerge^{2,3,6,7}

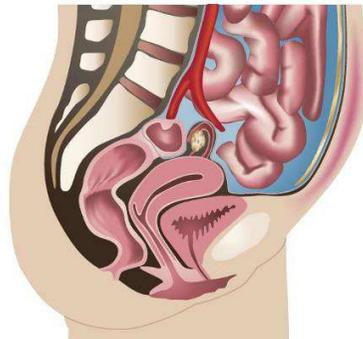
VEGF is highly expressed in ovarian cancer, with multiple effects



Switch from benign to malignant growth pattern¹



Formation of the metastases typical of ovarian cancer on the peritoneum³



Accumulation of ascites, by increasing peritoneal blood vessel permeability¹⁻⁵

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
First line				
	GOG-0218 ¹ (n=1873)	Paclitaxel Carboplatin	Concurrent and maintenance 15 mg/kg q3w (3-arm trial) Concurrent only	0.72
	ICON7 ² (n=1528)	Paclitaxel Carboplatin	Concurrent only 15 mg/kg q3w (2 arm)	0.81
Second line				
Platinum resistant	Aurora ³ (n=361)	Caclix Topotecan Paclitaxel	Concurrent 10 mg/kg q2w (2 arm)	0.48
Platinum sensitive	OCEANS ⁴ (n=484)	Gemcitabine Carboplatin	Concurrent 15 mg/kg q3w (2 arm)	0.48

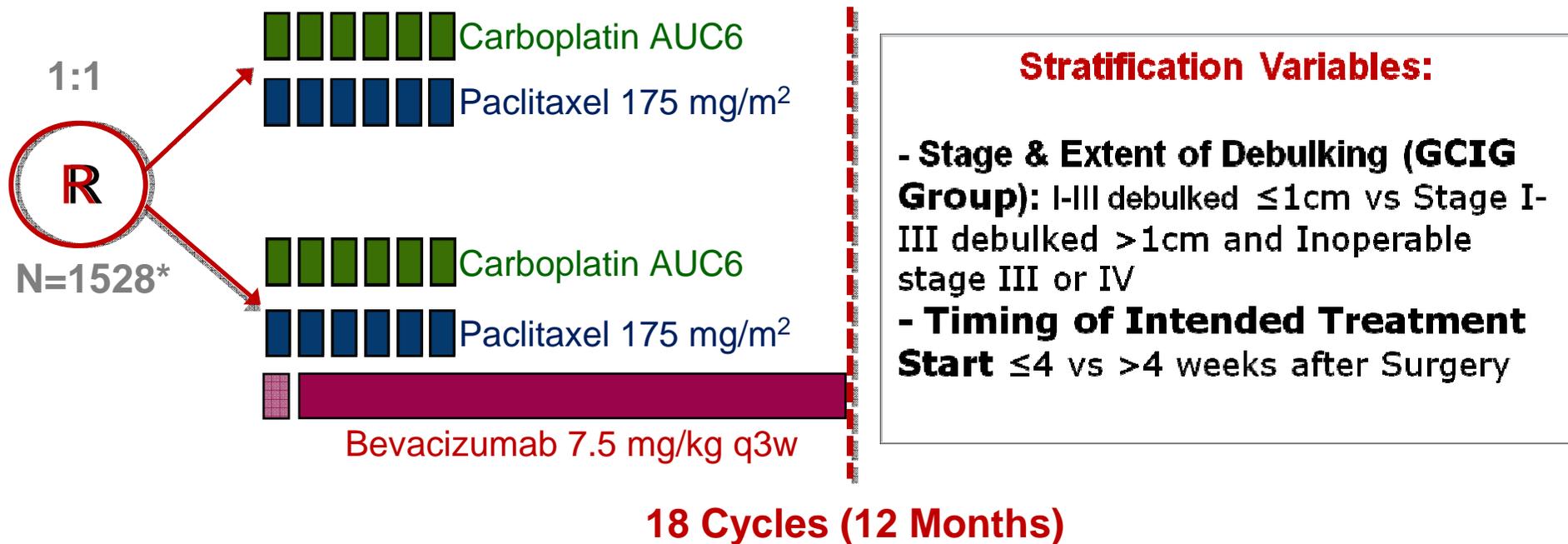
Which patients?
No biomarker



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

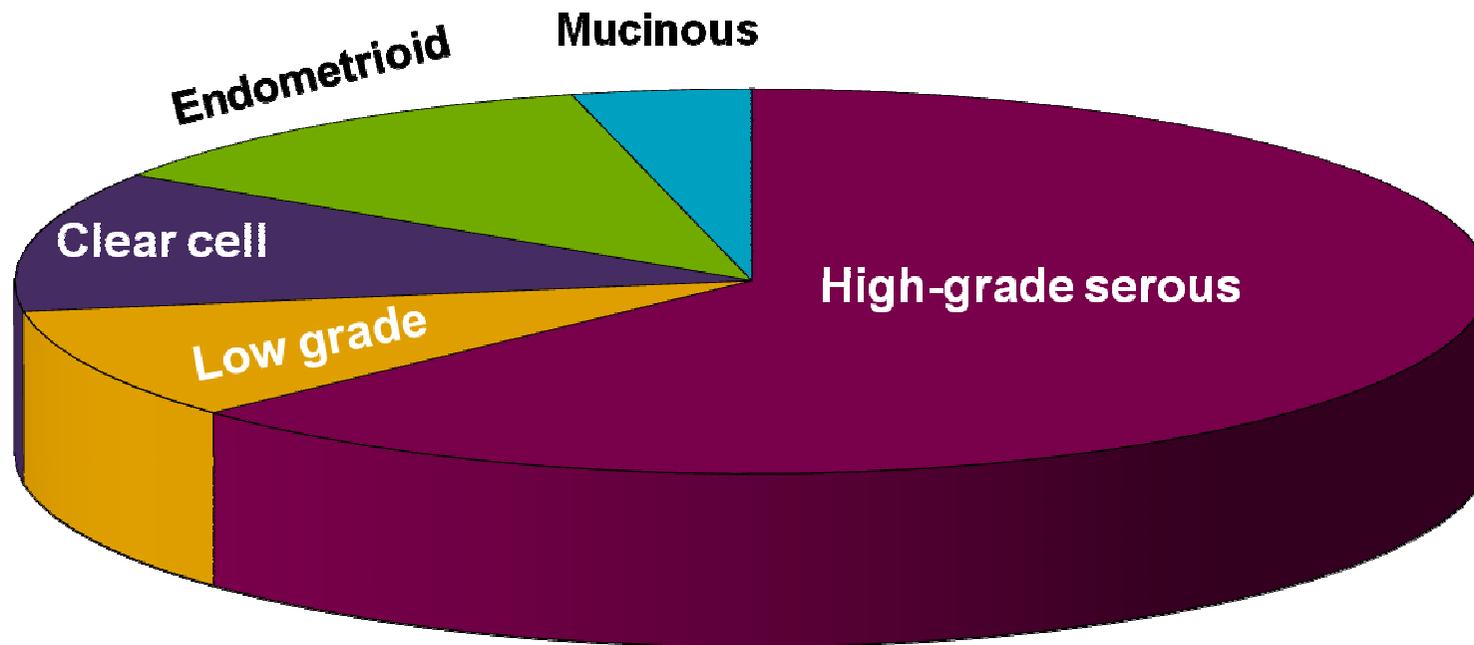
- Il bersaglio è il sistema vascolare
- Attivi in tutti i sottotipi istologici in associazione a ct
- Attivi dopo 6 cicli di ct come mantenimento (totale 15 mesi) : trattamento adiuvante



Tipi di trattamento oncologico

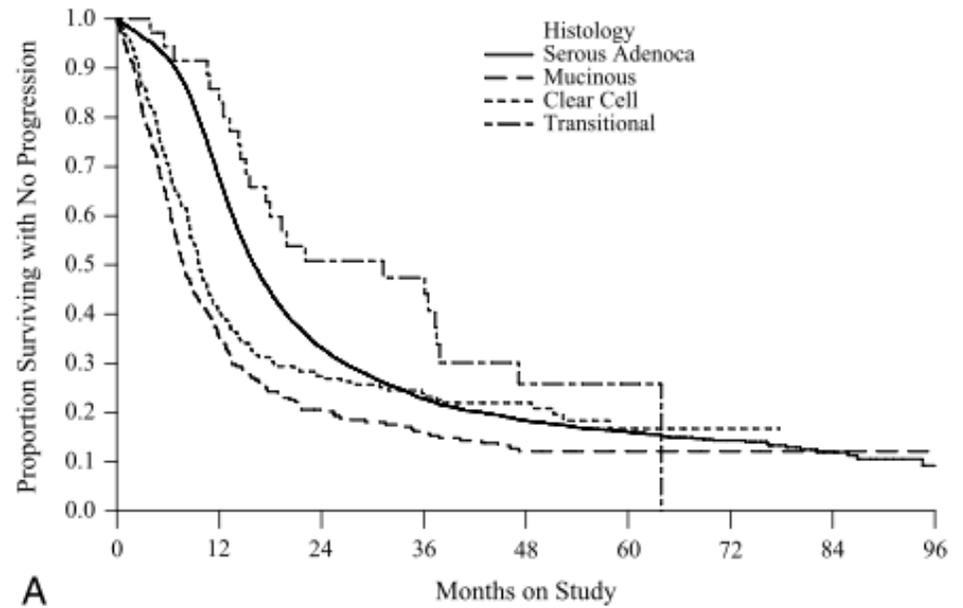
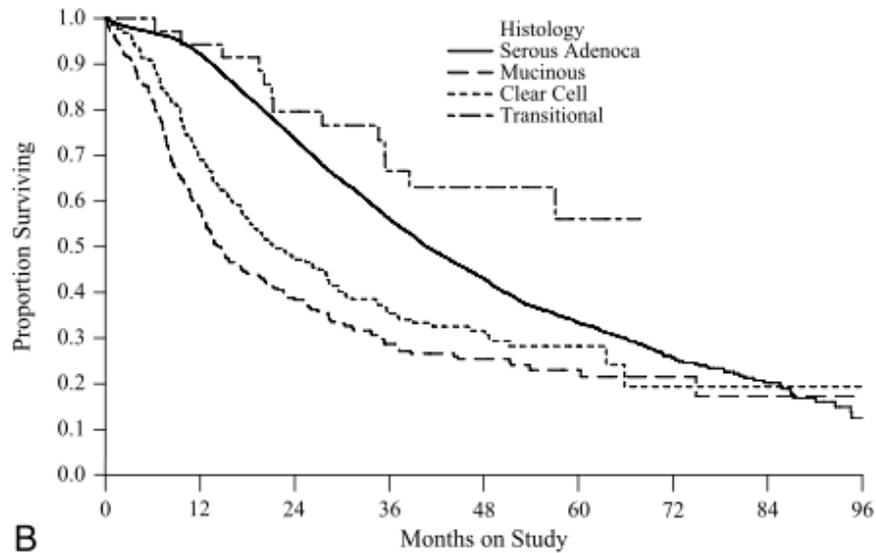
- Adiuvante
- Neoadiuvante
- Prima linea
- Seconda/ terza... linea
- Simultaneous care
- Palliative care

Histopathological subtypes of ovarian cancer



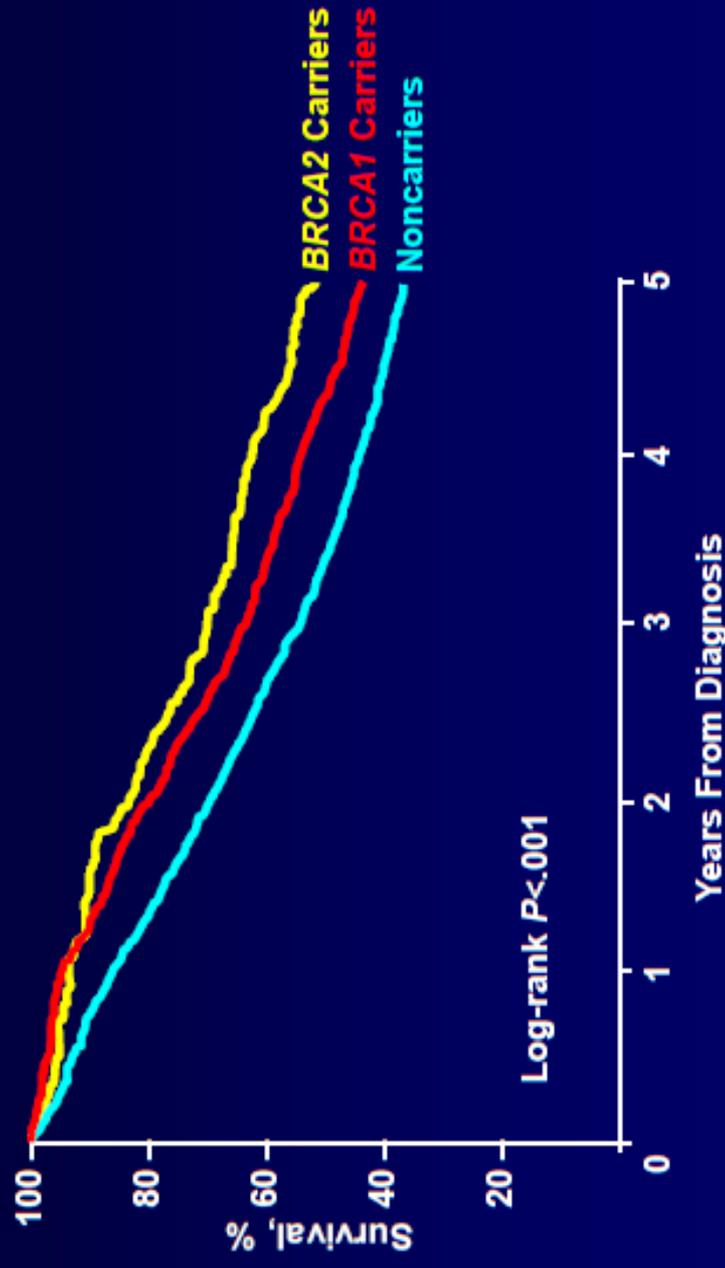
Ovarian cancer not one disease

8704 patients from 7 randomised trials



Impact on Patient Prognosis

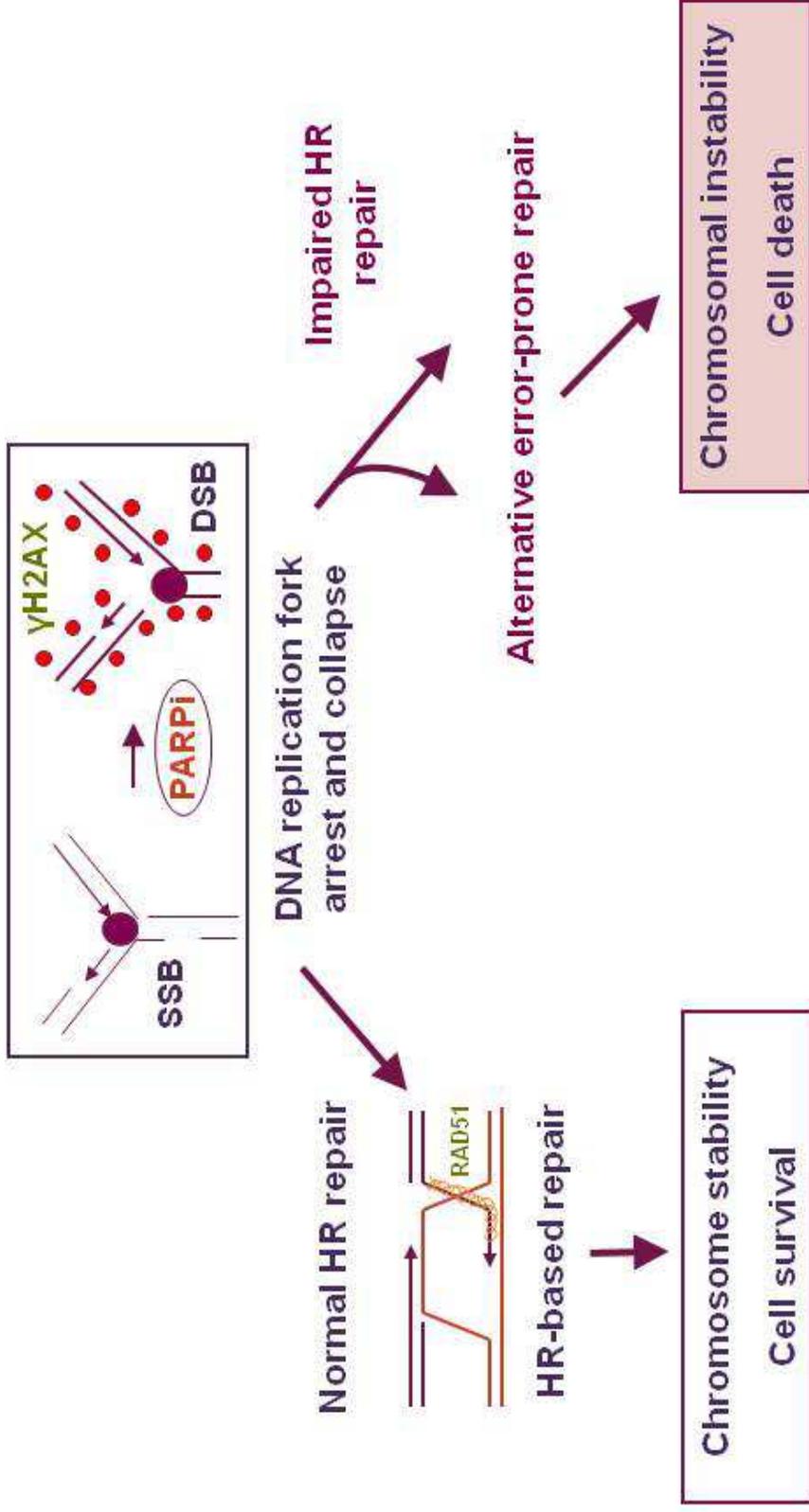
Kaplan-Meier estimates of cumulative survival according to BRCA1/2 Status



Pooled analysis of 26 observational studies

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

PARP inhibition and tumor-selective synthetic lethality



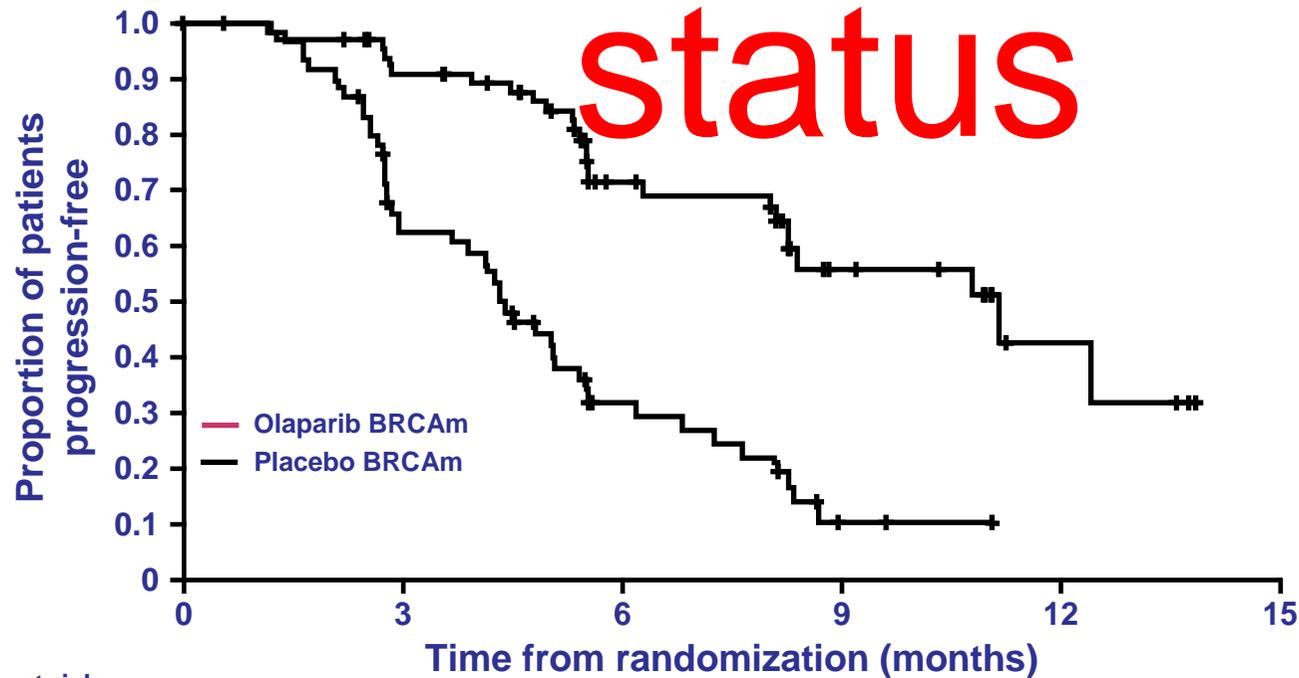
Slide provided with permission by Andrew Tutt

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 A1OM – SIGU – SIBIOC – SIAPEC-IAP

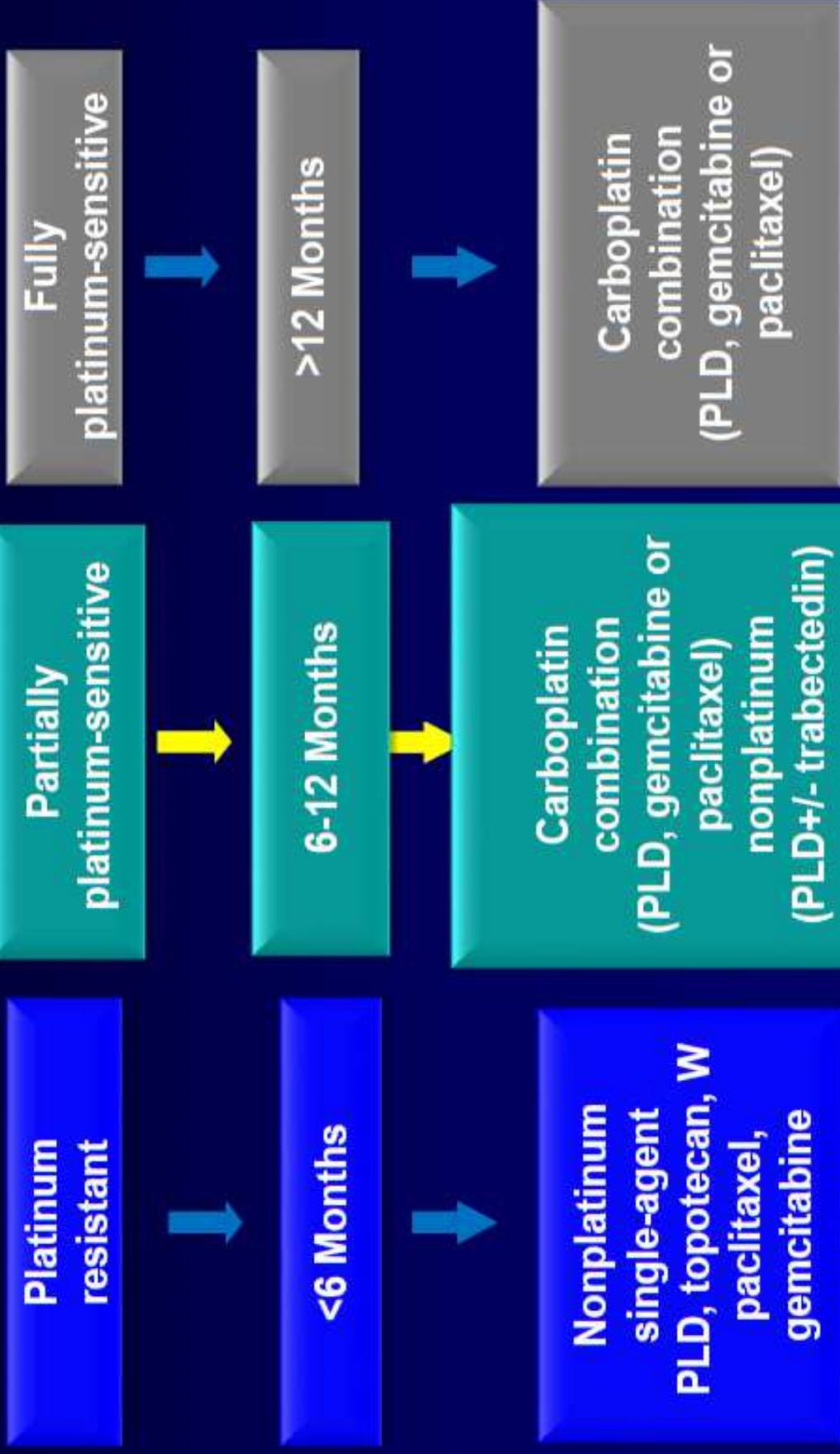
Maria Angela Bello, Ettore Capoluongo, Paola Corera, Claudio Clemente,
Micolita Corvino, Laura Corbelli, Gaetano De Rosa, Maurizio Genunani,
Sofiana Gori, Valentina Guarnari, Antonio Marchetti, Paolo Marchetti,
Nicola Morroni, Barbara Pasini, Simona Pignati, Carmine Pirro,
Paolo Rinaldi, Enrico Rivesto, 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