

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia

Clinica e teoria - 5

Prof Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Caso clinico

S.D. Donna, 49aa

In anamnesi:

-  insufficienza venosa cronica aa ii
-  Malattia di Raynaud
-  Appendicetomia in giovane età
-  Allergia ad aspirina

Familiarità per neoplasie: zia materna con ca
mammario

Caso clinico

Marzo 2014: Per ripetuti episodi di dolore addominale ai quadranti inferiori da circa 4 mesi, associato a stipsi persistente, la paziente accede in PS per accertamenti.

■ **Esame obiettivo:**

addome trattabile, con presenza di tumefazione dolente in fossa iliaca dx, di consistenza duro-elastica

DIAGNOSI

Aspetti clinici:

- Mancanza di sintomi e segni precoci di malattia
→Diagnosticato spesso già in fase avanzata
- Iporessia e/o vomito persistenti, calo ponderale, fatigue
- Aumento di volume dell'addome
- Massa pelvica in sede annessiale
- Disturbi da compressione delle strutture pelviche (minzione frequente, stipsi, dolore, senso di pesantezza/tensione nella pelvi)
- Sanguinamenti vaginali anomali

DIAGNOSI e DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Indagini strumentali:

- Ecografia addominale
- Ecografia transvaginale
- RSO, Colonscopia ed Eco transrettale (per DD con neoplasie del retto e per valutare eventuale infiltrazione)

Sospetto di neoplasia ovarica

- TC addome (+ eventuale TC torace) con mdc
- PET/TC con FDG
- Dosaggio dei marcatori sierici CA125 (+ CEA e CA19.9 per diagnosi differenziale con neoplasie del tratto GE)



EPIDEMIOLOGIA TUMORI OVARICI

- Circa il 3% dei tumori nella donna
- 7° neoplasia più comune nella donna
- Età di insorgenza: 20-65 anni
- Maligni nel 15-20% dei casi (di cui il 90% in età >40 anni)
- Incidenza tumori maligni: 15 nuovi casi/100.000 anno
- Circa 70% dei casi ha malattia diffusa alla diagnosi

FATTORI DI RISCHIO

■ Fattori endocrini:

- 📖 Nulliparità
- 📖 Prima gravidanza dopo i 35 anni
- 📖 Terapia sostitutiva ormonale
- 📖 Menarca precoce
- 📖 Menopausa tardiva

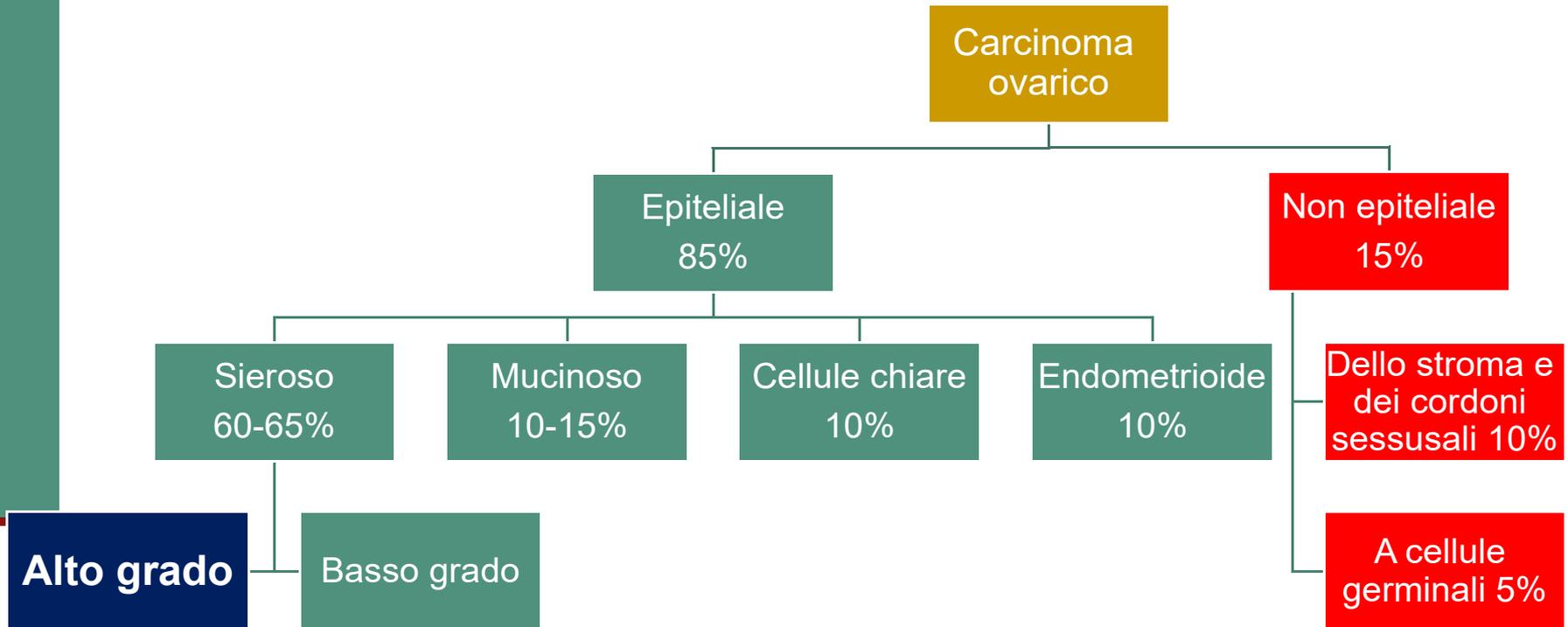
■ Fattori genetici:

- 📖 Mutazione BRCA1 e BRCA2
- 📖 Sindrome di Lynch tipo 2
- 📖 Mutazioni di PTEN e PTC

□ Fattori ambientali:

- 📖 Asbesto e talco
- 📖 Abuso di alcol
- 📖 Obesità
- 📖 Dieta ricca di grassi

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

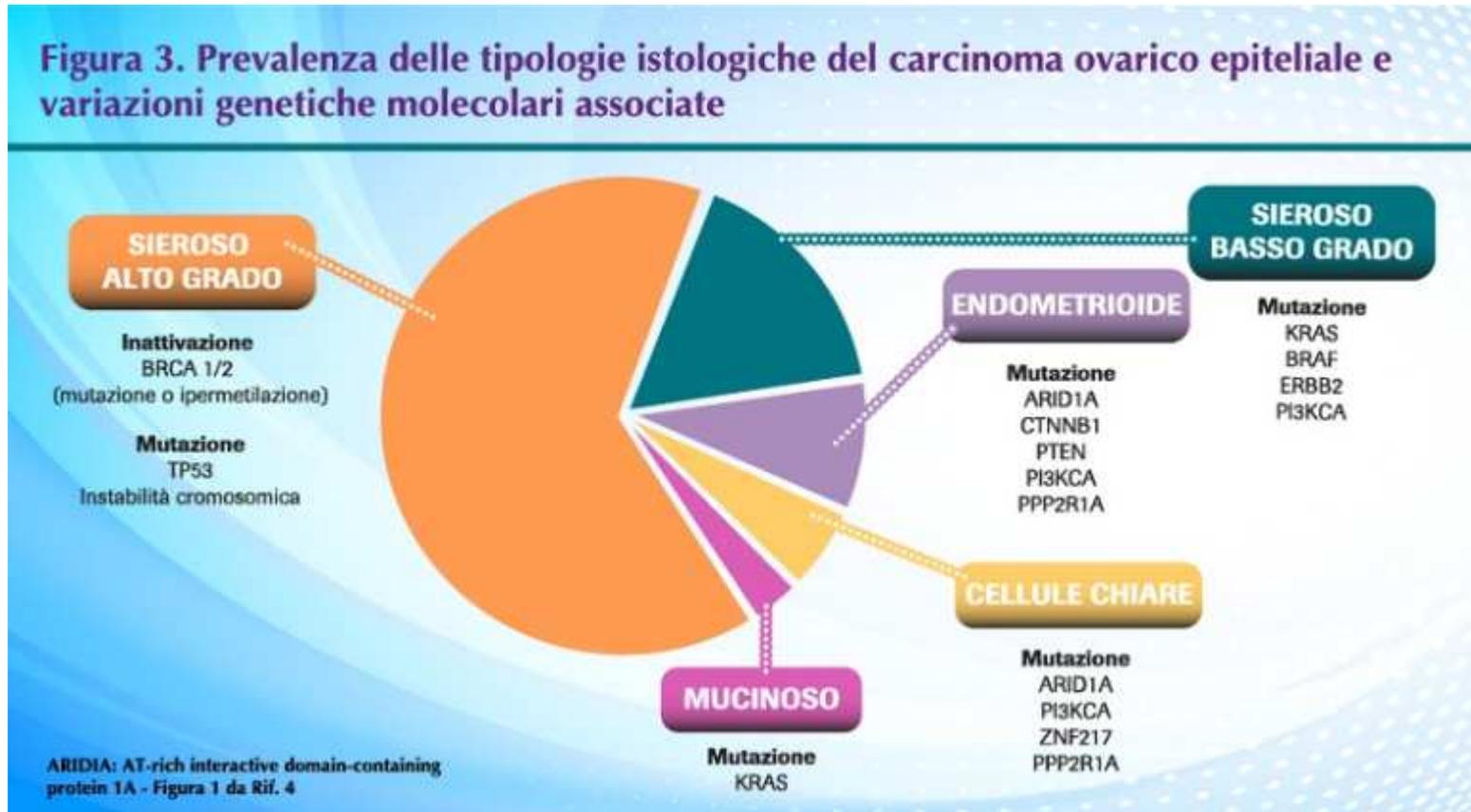


CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

- **Tumori epiteliali.** Derivano dalle cellule di rivestimento dell'ovaio. Rappresentano circa il 90% dei tumori maligni.
- **Tumori germinali.** Sono circa il 5% dei tumori ovarici e originano dalle cellule da cui deriva l'ovocita. Nell'80% dei casi si manifestano prima dei 30 anni. Comprendono i teratomi, i disgerminomi, i tumori del seno endodermico e i coriocarcinomi
- **Tumori stromali o dei cordoni sessuali.** Sono rari e originano dalle strutture connettivali e producono estrogeno e progesterone. Si presentano mediamente dal sesto decennio di vita e metastatizzano tardivamente. I principali sono i tumori a cell della granulosa e i tumori di Sertoli-Leydig.
- **Tumori borderline.** A basso grado di malignità, con scarsa tendenza alla metastatizzazione e possibilità di eseguire nella maggioranza dei casi solo l'asportazione totale della lesione preservando una grande quantità di tessuto ovarico. Sono spesso diagnosticati in giovane età. Hanno generalmente una buona prognosi ma possono dare origine a tumori epiteliali maligni.
- **Tumori peritoneali primari.** Sono rari, derivano dalle cellule sierose che rivestono la pelvi e l'addome e si possono manifestare anche in donne sottoposte ad annessiectomia.

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE

Figura 3. Prevalenza delle tipologie istologiche del carcinoma ovarico epiteliale e variazioni genetiche molecolari associate



Ca sieroso alto grado e ca endometrioidi

- Istotipi più frequenti fra i tumori epiteliali
- Spesso caratterizzato dall'aberrazione del gene p53 (osservata anche nelle istologie endometrioidi)
- Associato a mutazioni patogene di *BRCA1* e *BRCA2*
- Generalmente chemiosensibili (la resistenza alla terapia tende ad aumentare ad ogni recidiva)

Carcinoma sieroso basso grado

- Comportamento più indolente
- Bassi tassi di risposta ad agenti citotossici e ormonali
- Sono prevalenti le mutazioni in PI3KCA, BRAF e KRAS

Carcinoma a cellule chiare

- Frequenti mutazioni del gene ARID1A
- Può essere associato ad endometriosi
- Scarsamente chemiosensibile
- Prognosi peggiore rispetto all'istotipo classico

Carcinoma mucinoso

- Spesso diagnosticato in fase iniziale
- La malattia in stadio avanzato è associata a una ridotta probabilità di risposta alla terapia di I linea con platino
- Quasi il 100% è caratterizzato da mutazioni KRAS ed elevata frequenza di amplificazione HER2

FATTORI PROGNOSTICI

Dal punto di vista anatomo-patologico vanno sempre considerati:

- Diametro della neoplasia primitiva
- Integrità della capsula
- Istotipo
- Grado di malignità
- Residuo tumorale

FATTORI PROGNOSTICI

Recentemente è stato proposto un modello dualistico di stratificazione patogenetica e prognostica:

Tumori tipo I

- Ca sieroso basso grado, ca endometrioide basso grado, ca a cellule chiare, ca mucinoso e tumore di Brenner.
- Decorso clinico indolente
- Diagnosticate spesso in stadio iniziale
- Presentano raramente mutazioni di p53, e sono geneticamente stabili.

Tumori tipo II (75% dei casi)

- Ca sieroso alto grado, ca endometrioide alto grado, ca indifferenziato e carcinosarcoma
- Comportamento biologico molto aggressivo,
- Spesso in stadio avanzato alla diagnosi
- Mutazione di p53 nell' 80% dei casi e sono geneticamente instabili.

PROGNOSI

La **sopravvivenza globale a 5 anni** delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira **intorno al 50%**.

Sopravvivenza a 5 anni per stadio:

- Stadio I 80-90%
- Stadio II 50-60%
- Stadio III 20-30%
- Stadio IV 5-10%

SCREENING

Al momento **NON** esistono strategie di screening efficaci per la diagnosi precoce di carcinoma ovarico.

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

Nelle donne sane con mutazione nota di BRCA è consigliato un programma di sorveglianza clinico-strumentale intensiva



Metodica	Frequenza	Inizio
Ecografia mammaria	Ogni 6 mesi	Dal momento della detection della mutazione
Rx-mammografia bilaterale	Ogni 12 mesi	Dai 35 anni fino ai 69 anni (poi ogni 24 mesi)
RM mammaria bilaterale	Ogni 12 mesi	Dall'età di 25 anni
Ecografia transvaginale+ Ca-125	Ogni 6 mesi	Dall'età di 30 anni

Caso clinico

In PS vengono eseguiti

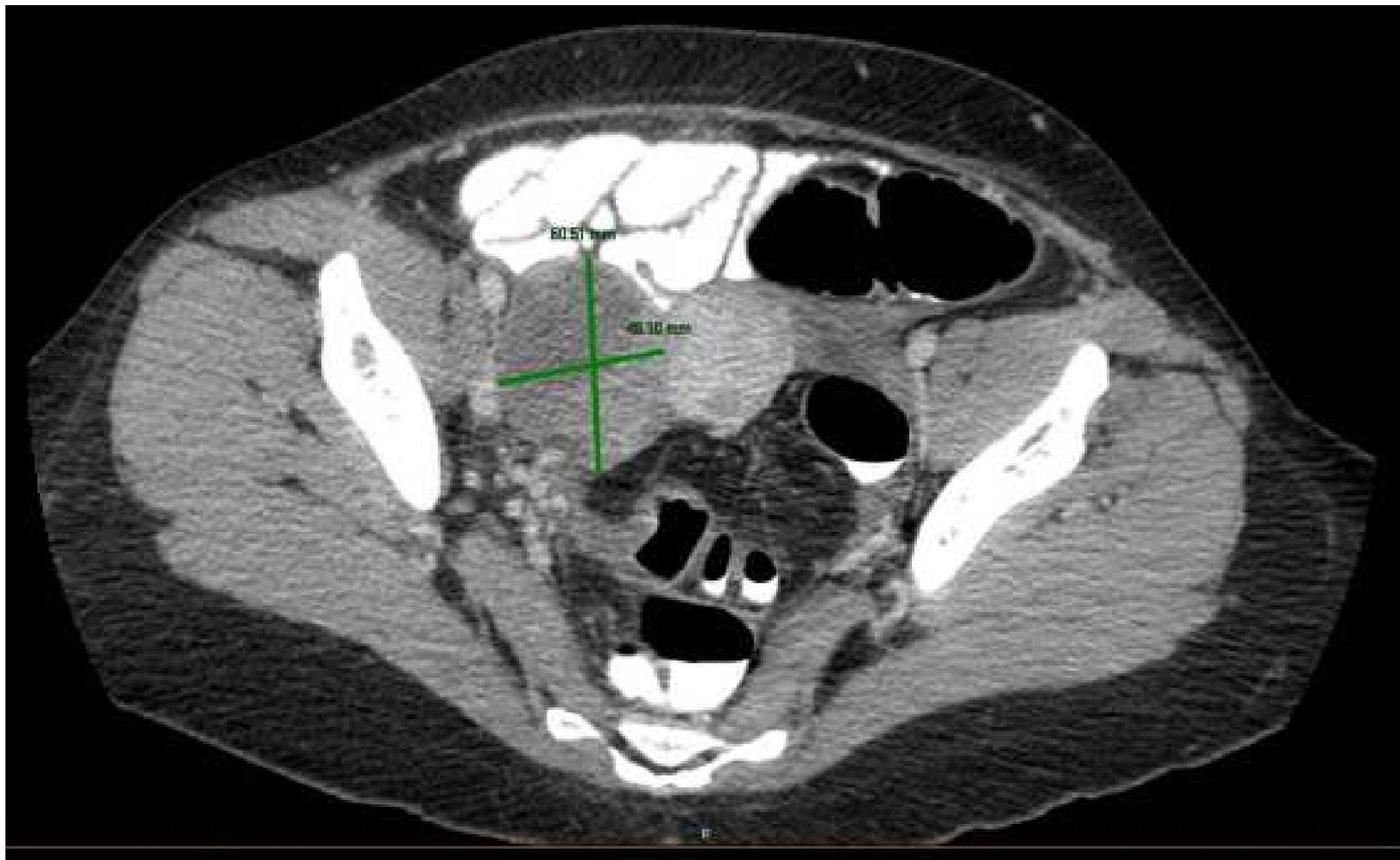
-  **RX diretta addome:** spiccata pneumatizzazione in sede enterocolica con coprostasi colica
-  **Eco addome completo:** Falda fluida in tutti i quadranti addominali, ispessimento del tessuto adiposo mesenteriale in fianco dx, ovaio dx con formazioni cistiche (la maggiore di 46x18mm, con pareti ispessite). Due formazioni cistiche anche in regione annessiale sn
-  **Visita ginecologica con eco TV:** ovaio dx di 58x30mm, con area anegogena di 30mm e altra area disomogenea di 22mm(verosimile corpo luteo). Due verosimili follicoli in ovaio sn. Modico versamento periovarico e nel Douglas

Caso clinico

Paziente presa in carico dal DH internistico, per cui ha eseguito:

-  **Dosaggio CA125:** 201 U/ml (v.n. <35)
-  **Colon TC e TC addome con mdc:** grossolana formazione espansiva annessiale dx, di aspetto cistico e contenuto disomogeneo, con gettoni solidi di vascolarizzazione, di diametro assiale max di 6.3x5cm. Concomito grossolano ispessimento del ventaglio mesenteriale con aspetto carcinomatoso e discreta falda ascitica. Negativo il restante quadro
-  *(Già eseguiti in precedenza RSO, risultato negativo, e colonscopia, negativa anche se parziale per inadeguata toilette intestinale)*

TC con mdc di Marzo 2014



Caso clinico

A questo punto...cosa fare?



Trattamento iniziale

- Se il sospetto clinico è confermato, deve sempre essere valutato come prima opzione il trattamento chirurgico



Caso clinico

- Paziente sintomatica, buone condizioni generali
- Sospetta neoplasia ovarica avanzata (per carcinosi peritoneale)
- CA125 sopra i limiti di norma



Paziente candidata a
citoriduzione primaria

Caso clinico

Maggio 2014

Paziente sottoposta ad intervento di:

“isteroannessiectomia bilaterale, resezione segmentaria del retto-sigma, deperitoneizzazione pelvica, delle logge paracoliche e della tasca del morrison, omentectomia radicale, splenectomia”

EI: adenocarcinoma sieroso alto gradi bilaterale dell'ovaio,
citologico del versamento ascitico positivo

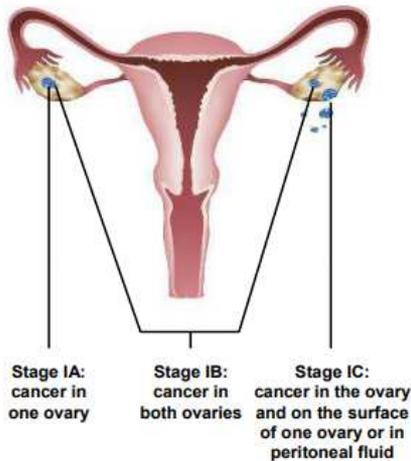
pT3c N1, Stadio FIGO IIIc

R2 (residuo macroscopico presente)

STADIAZIONE CA OVARICO

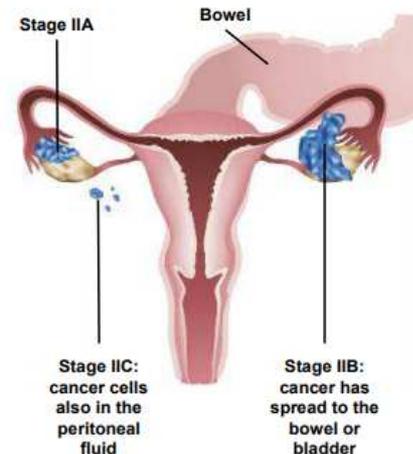
- La stadiazione del carcinoma ovarico è generalmente chirurgica e segue la classificazione FIGO

Stage I: growth limited to the ovaries



- 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

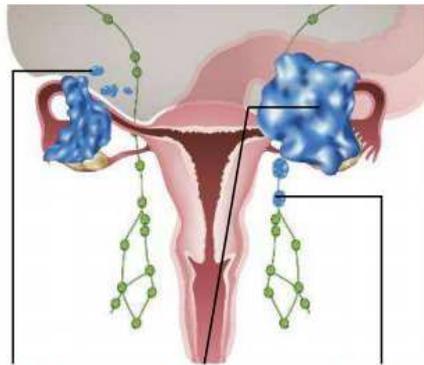
FIGO staging of ovarian cancer: stage II



- 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

STADIAZIONE CA OVARICO

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



Stage IIIA:
cancer cells
in the
peritoneum

Stage IIIB:
tumours of
≤2cm in the
peritoneum

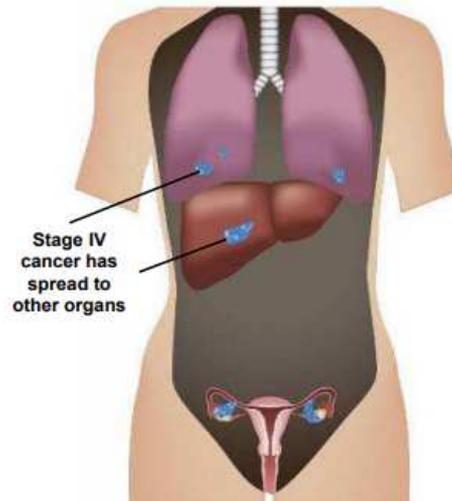
Stage IIIC:
cancer in the
lymph nodes

•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 bo

Stage IV: distant metastatic disease



Stage IV
cancer has
spread to
other organs

- 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

RUOLO DELLA CHIRURGIA

Nelle neoplasie ovariche la chirurgia svolge molteplici ruoli:

- **Diagnostico :**
 - Biopsia
- **Terapeutico e stadiativo:**
 - Debulking ottimale
 - rimozione di tutta la malattia visibile
- **Palliativo:**
 - Risoluzione di sintomi quali occlusione intestinale o ostruzione vie urinarie

CHIRURGIA

- Se la malattia è apparentemente **resecabile** e se la paziente è in **buone/discrete condizioni generali**,



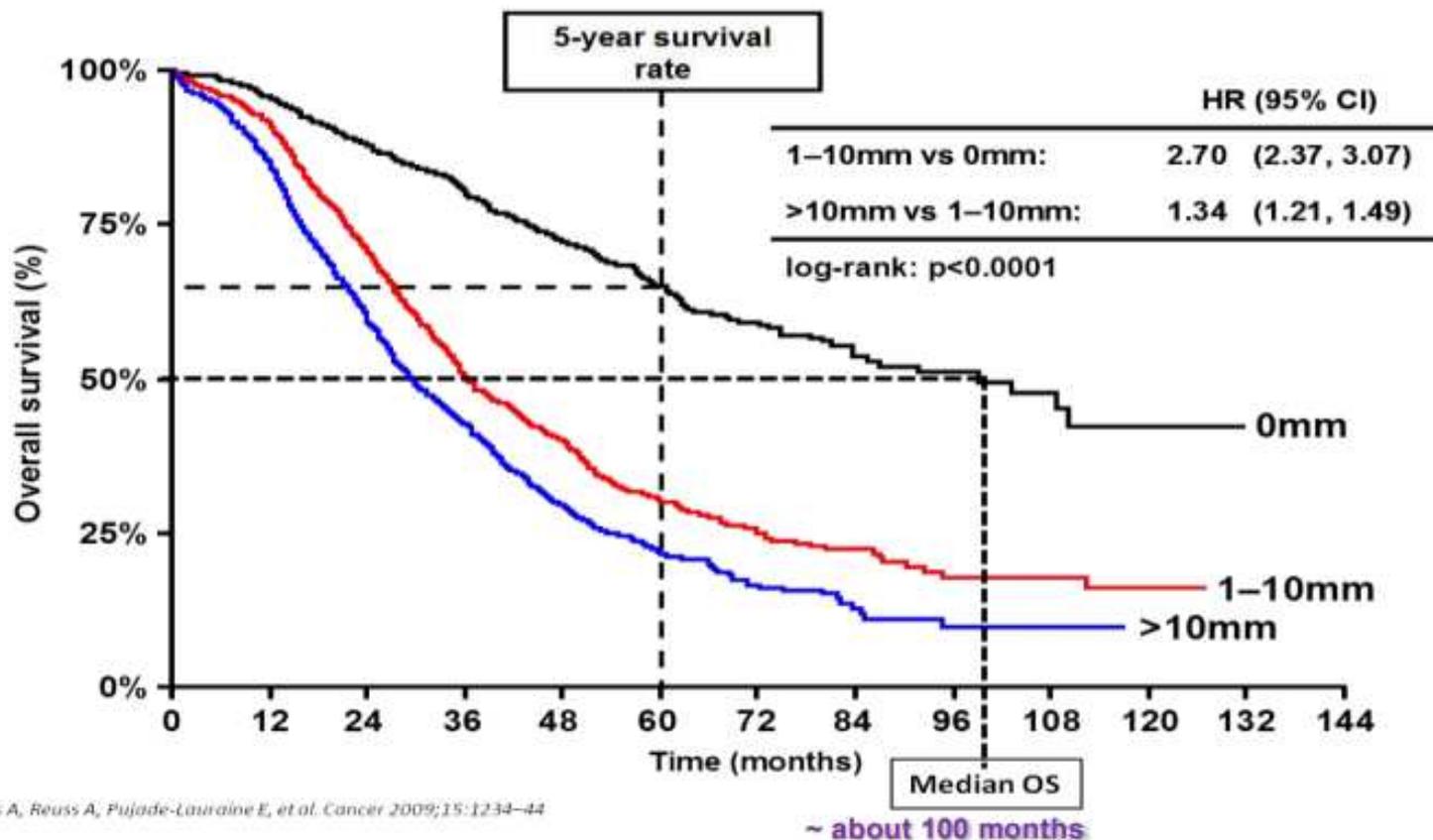
la **CITORIDUZIONE PRIMARIA** deve sempre essere presa in considerazione come prima scelta

- Se la malattia **non è resecabile** in prima istanza e/o le **condizioni generali sono scadenti** e/o sono presenti **fattori che controindicano** l'intervento



può essere presa in considerazione una CT neoadiuvante + **CHIRURGIA D'INTERVALLO (IDS)** + eventuale CT adiuvante

IMPATTO DELLA MALATTIA RESIDUA SULL'OUTCOME



TRATTAMENTO PER STADI

Nuova diagnosi di carcinoma ovarico

Chirurgia primaria

- Conservativa (stadio IA, IB, IC)
- Chirurgia citoriduttiva (con debulking ottimale quando possibile) negli stadi II, III e IV

Considerare CT neoadiuvante/chirurgia di intervallo se malattia bulky stadio III/IV e/o pz non candidabile a chirurgia

Stadio IA e IB,
basso grado

Follow up

Stadio IA e IB,
grado intermedio

Follow up o CT
adiuvante con
carboplatino e taxolo

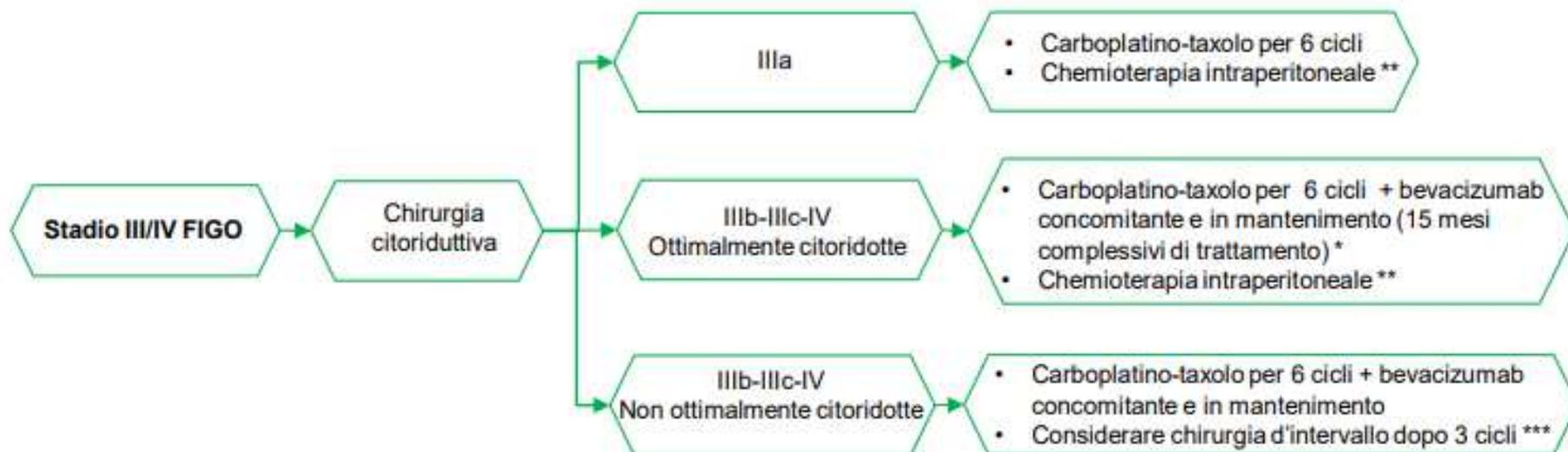
Stadio IA o IB, alto
grado, Stadio IC, II
e IIIA

CT adiuante con
carboplatino e
taxolo

Stadio IIIB, IIIC
e IV

CT adiuante con
carbo-
taxolo+bevacizumab
+ bevacizumab di
mantenimento

TRATTAMENTO STADIO AVANZATO



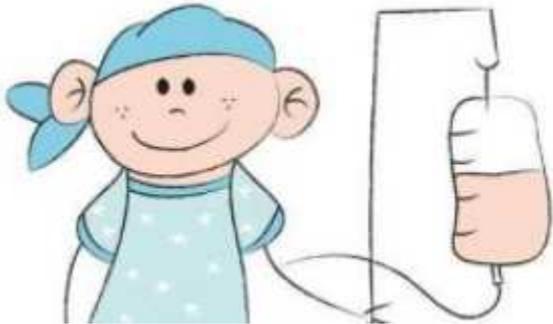
* bevacizumab; livello di evidenza 1++; forza della raccomandazione A

** chemioterapia intraperitoneale; livello di evidenza 1-; forza della raccomandazione B (**nonostante le forti evidenze scientifiche con vantaggi significativi in PFS e Sopravvivenza globale, la forza di raccomandazione è declassata a B per la scarsa compliance, tollerabilità e fattibilità della terapia IP**)

*** chirurgia di intervallo; livello di evidenza 1+; forza della raccomandazione B

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

Il trattamento chemioterapico adiuvante/di I linea nel carcinoma ovarico è rappresentato da

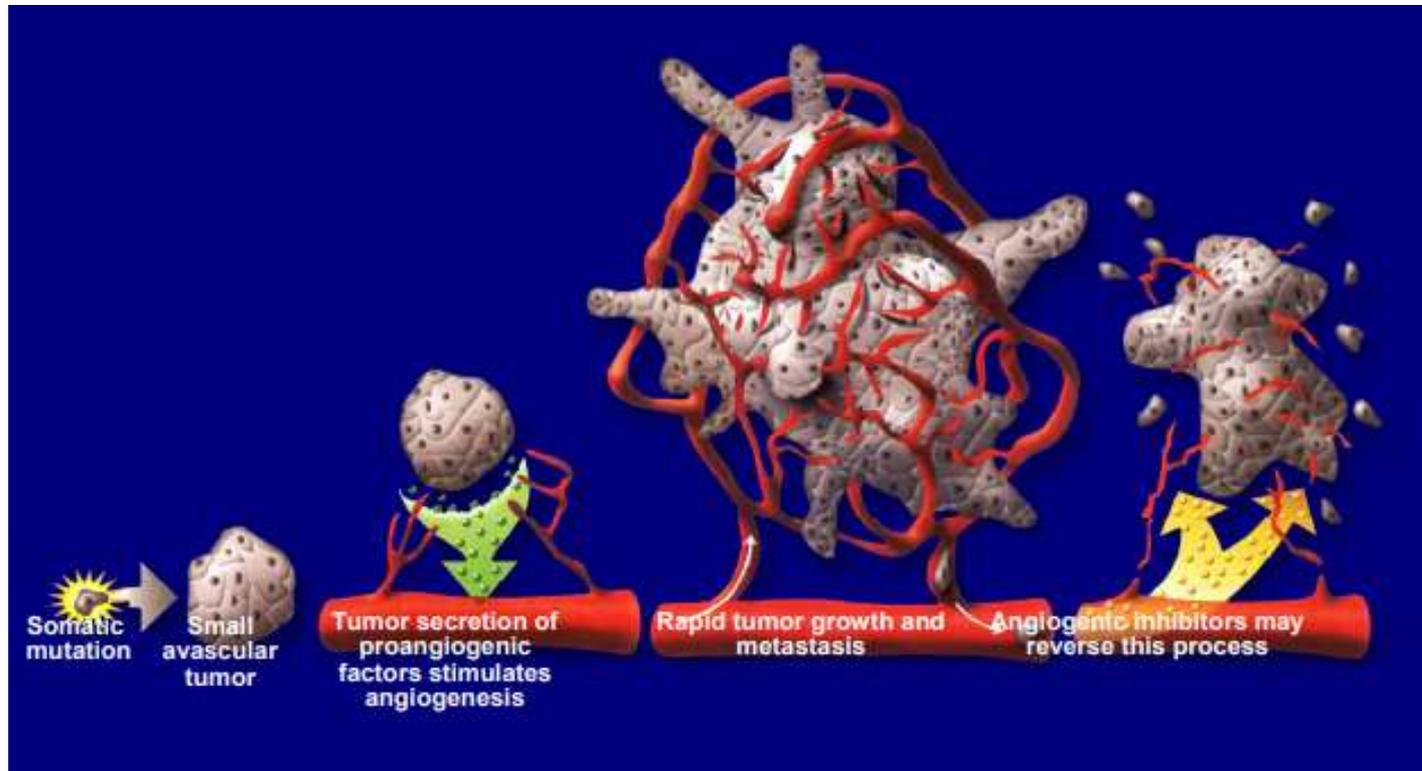


CARBOPLATINO AUC5
+
PACLITAXEL 175mg/m² q21

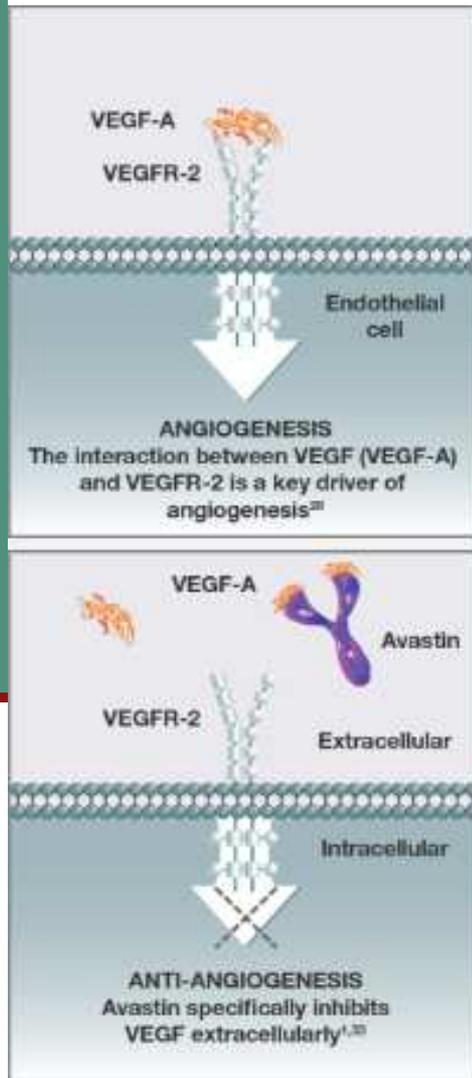
Negli stadi avanzati (Stadio FIGO IIIB-IV), alla chemioterapia può essere associato **BEVACIZUMAB**, un farmaco anti-angiogenetico, proseguito poi anche come mantenimento (15 mesi totali di terapia)

ANGIOGENESI e CA OVARICO

L'iperpressione di VEGF nel carcinoma ovarico favorisce la formazione di vasi intratumorali e quindi la crescita delle cellule neoplastiche, il processo di metastatizzazione peritoneale e la formazione di ascite



BEVACIZUMAB



- **Bevacizumab** è un anticorpo monoclonale ad azione antiangiogenetica (anti-VEGF).

- **MECCANISMO D'AZIONE:**

Legandosi al VEGF, promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, bevacizumab impedisce a quest'ultimo di legarsi ai suoi recettori, VEGFR-1 e VEGFR-2, sulla superficie delle cellule endoteliali. Ciò fa regredire la vascolarizzazione dei tumori, normalizza la vascolarizzazione tumorale residua, e inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione, impedendo perciò la crescita

BEVACIZUMAB

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

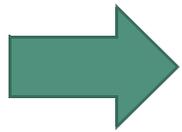
Bevacizumab può essere usato:

- Nel trattamento adiuvante del ca ovarico in stadio avanzato (IIIB-IV) in associazione a carboplatino e taxolo
- Nel trattamento di I linea o II linea (se non utilizzato precedentemente) del ca ovarico in stadio avanzato in associazione a carboplatino-taxolo o carboplatino-gemcitabina
- Come terapia di mantenimento nel ca ovarico dopo terapia di associazione (CT a base di platino+bevacizumab)
- Nelle forme metastatiche di carcinoma del colon-retto, della mammella, del pomone

Caso clinico

El: adenocarcinoma sieroso alto
grado bilaterale dell'ovaio,
citologico positivo
pT3c N1, Stadio FIGO IIIc, R2

*In considerazione dello stadio di malattia e
del residuo tumorale:*

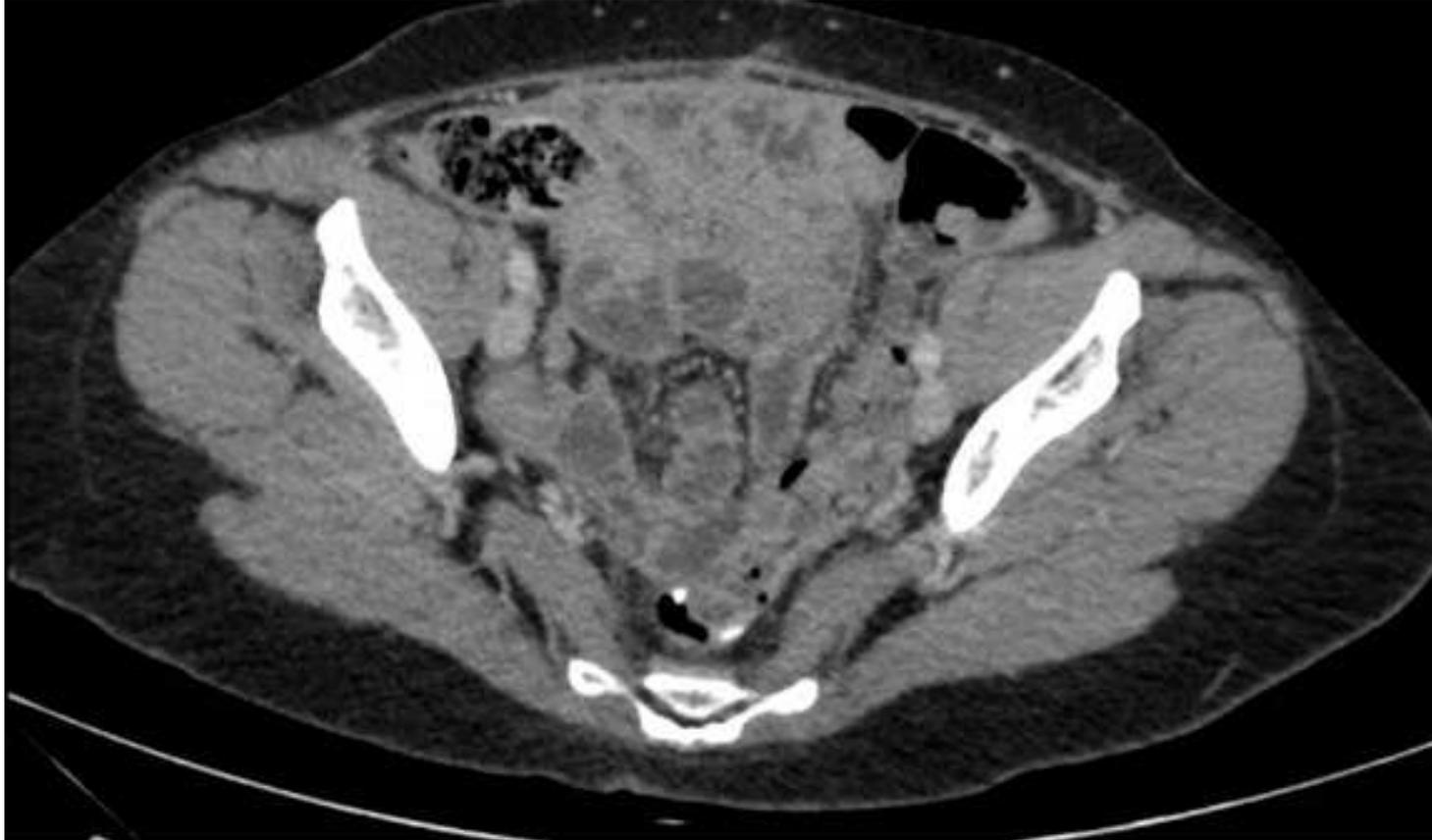


Da giugno a Settembre 2014
Chemioterapia di I linea secondo schema
CARBOPLATINO + PACLITAXEL
+ BEVACIZUMAB q21

A seguire BEVACIZUMAB di mantenimento
(15 mesi tot di terapia)

Rivalutazione al termine del trattamento chemioterapico →
risposta completa - CA 125 nei limiti (30U/ml)

Caso clinico – Rivalutazione TAC a gennaio 2016



Recidiva addominale della neoplasia ovarica

RECIDIVA DI MALATTIA e PFI

Nonostante la buona efficacia iniziale, il 70-80% delle pazienti con neoplasia avanzata sviluppa una recidiva di malattia nei primi 2 anni

Per **PLATINUM FREE INTERVAL (PFI)** si intende il tempo intercorso fra l'ultima somministrazione di chemioterapia a base di platino e la comparsa di recidiva o progressione.

In base la PFI, la malattia può essere classificata in:

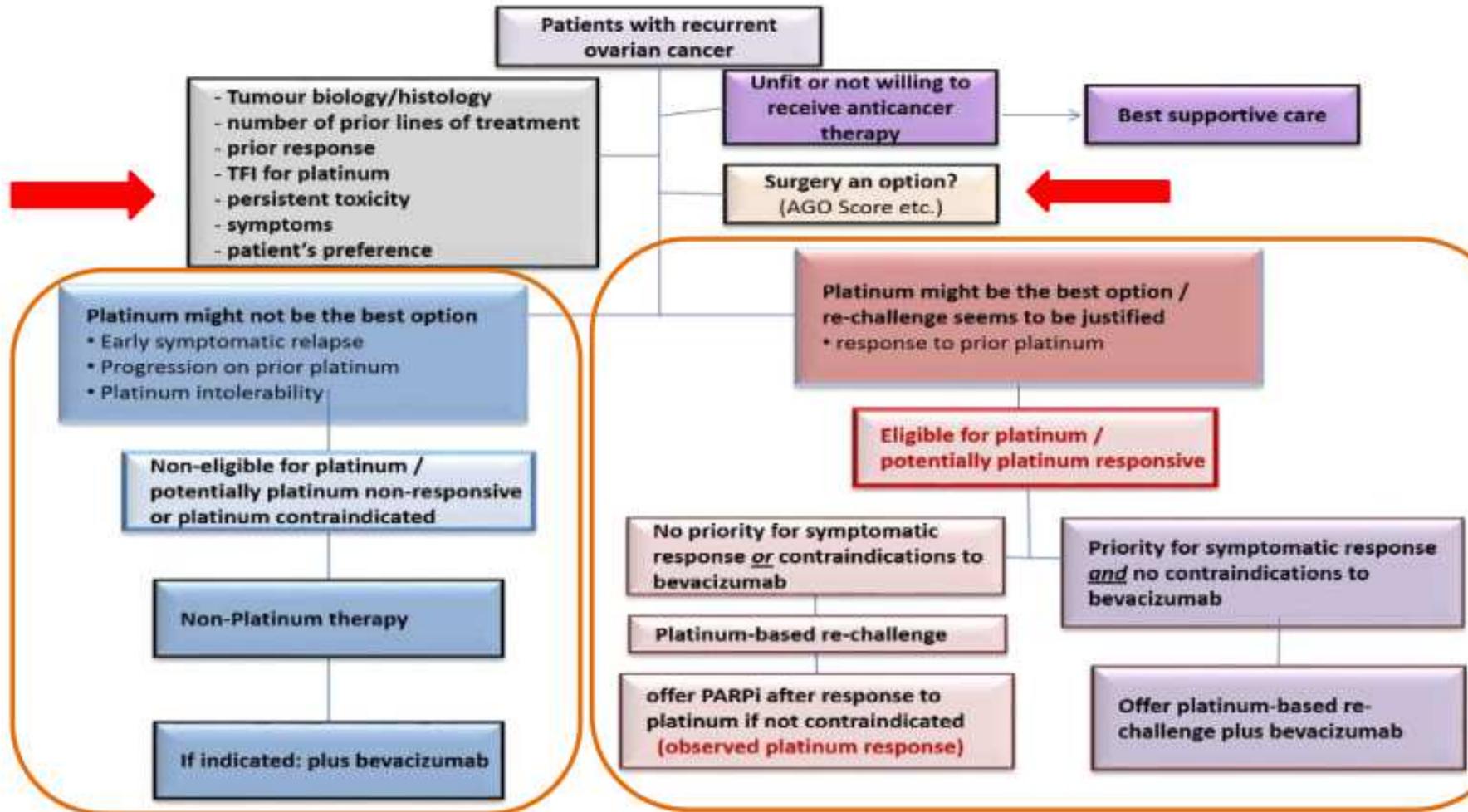
- **PLATINO-RESISTENTE** (PFI < 6 mesi)
- **PARZIALMENTE PLATINO-SENSIBILE** (PFI tra 6 e 12 mesi)
- **PLATINO-SENSIBILE** (PFI > 12 mesi)

TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA

Il trattamento della recidiva di malattia può prevedere:

- **Chirurgia secondaria:**
 - Se PFI > 6 mesi,
 - Se si ritiene possibile una citoriduzione ottimale
 - Se PS ECOG 0-1
- **Nuova linea di chemioterapia**

Platino-sensibilità...concetto superato?



Caso clinico

Gennaio 2016

- **Ripresa di malattia PLATINO-SENSIBILE** (16 mesi)
 - 📄 Progressione biochimica (rialzo del marcatore: **CA125: 236U/ml**)
 - 📄 Riscontro TC di ricaduta peritoneale con versamento ascitico

Febbraio-Giugno 2016

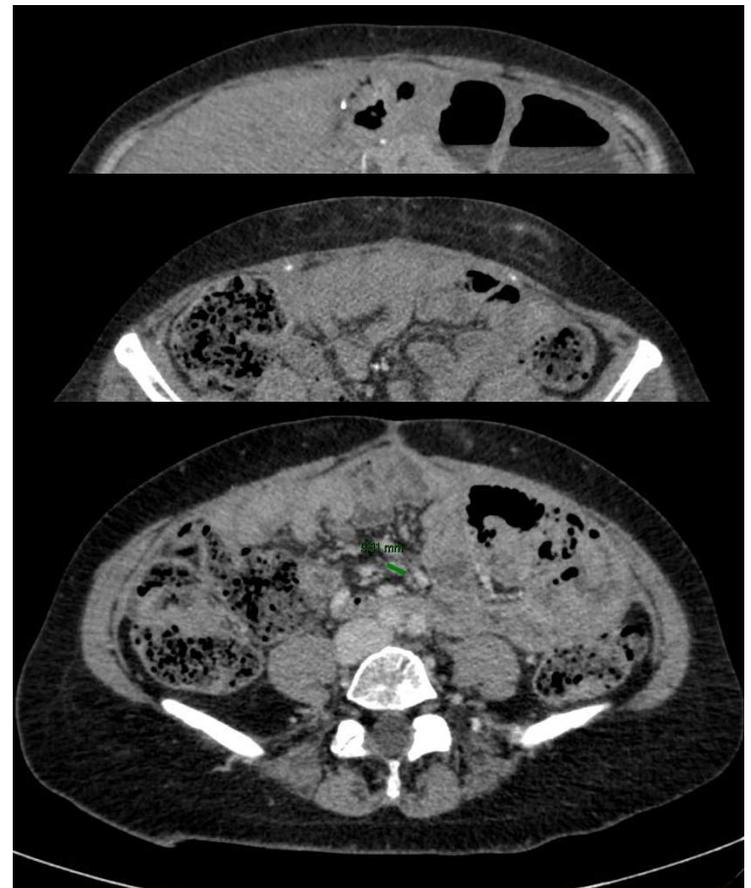
**CARBOPLATINO + DOXORUBICINA
LIPOSOMIALE x 6 cicli**

II LINEA

Riscontrata mutazione germinale di BRCA-1

Caso clinico

Risposta parziale alla TC di rivalutazione di Luglio 2016



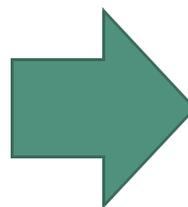
Caso clinico

Agosto 2016

COME PROCEDERE?

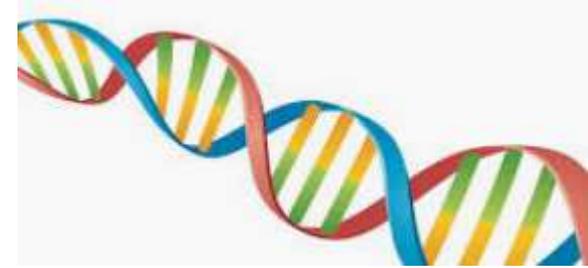


- RP dopo II linea chemioterapica platinum-based
- presenza di mutazione di BRCA 1



Iniziata terapia di mantenimento con **OLAPARIB 800mg/die**
(fino a Febbraio 2018)

Mutazione di BRCA



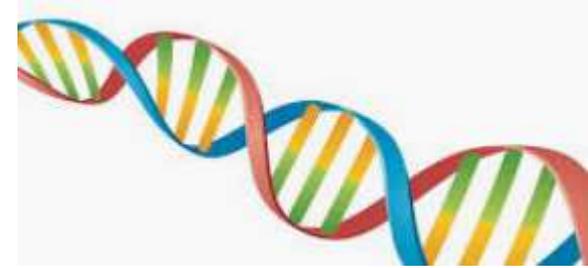
Le mutazioni patogenetiche a carico dei geni BRCA1 (cromosoma.17) e del gene BRCA2 (cromosoma. 13) conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio.

	Mutazione BRCA1	Mutazione BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	57% (95% CI, 47-66%)	49% (95% CI, 40-57%)
Rischio di carcinoma ovarico	40% (95% CI, 35%-46%)	18% (95% CI,13-23%)

Le due principali *sindromi genetiche* associate a mutazione di BRCA sono:

- **Breast- ovarian cancer syndrome**
- **Site specific ovarian cancer syndrome**

Mutazione di BRCA



Circa il 17% delle paziente con ca ovarico presentano una mutazione germinale del gene BRCA1-2

Sotto i 50 anni la mutazione è presente nel 23% dei casi, sopra i 50 anni nel 12%..

La presenza della mutazione:

- Aumenta il rischio di sviluppare neoplasie maligne BRCA-correlate
- Rappresenta un fattore positivo sia dal punto di vista prognostico che predittivo (maggiore sensibilità al platino e ai PARP-i)

Sopravvivena a 5 anni:

- 44% se mutazione di BRCA 1
- 61% se mutazione di BRCA 2
- .25% in pz non mutate

Mutazione di BRCA



La ricerca della mutazione può essere effettuata :

- 📖 Su sangue (**MUTAZIONE GERMINALE**)
- 📖 Su tessuto tumorale (**MUTAZIONE SOMATICA**)

In entrambi i casi **viene mantenuto il ruolo predittivo** dell'alterazione genica.

La presenza della mutazione germinale richiede un counseling genetico e l'attivazione di programmi di sorveglianza intensiva, sia per la paziente che per i familiari portatori della stessa mutazione.

PARP-inibitori

I PARP-inibitori sono una categoria di farmaci in grado di bloccare la riparazione del danno a singolo filamento del DNA, con conseguente rottura della doppia elica.

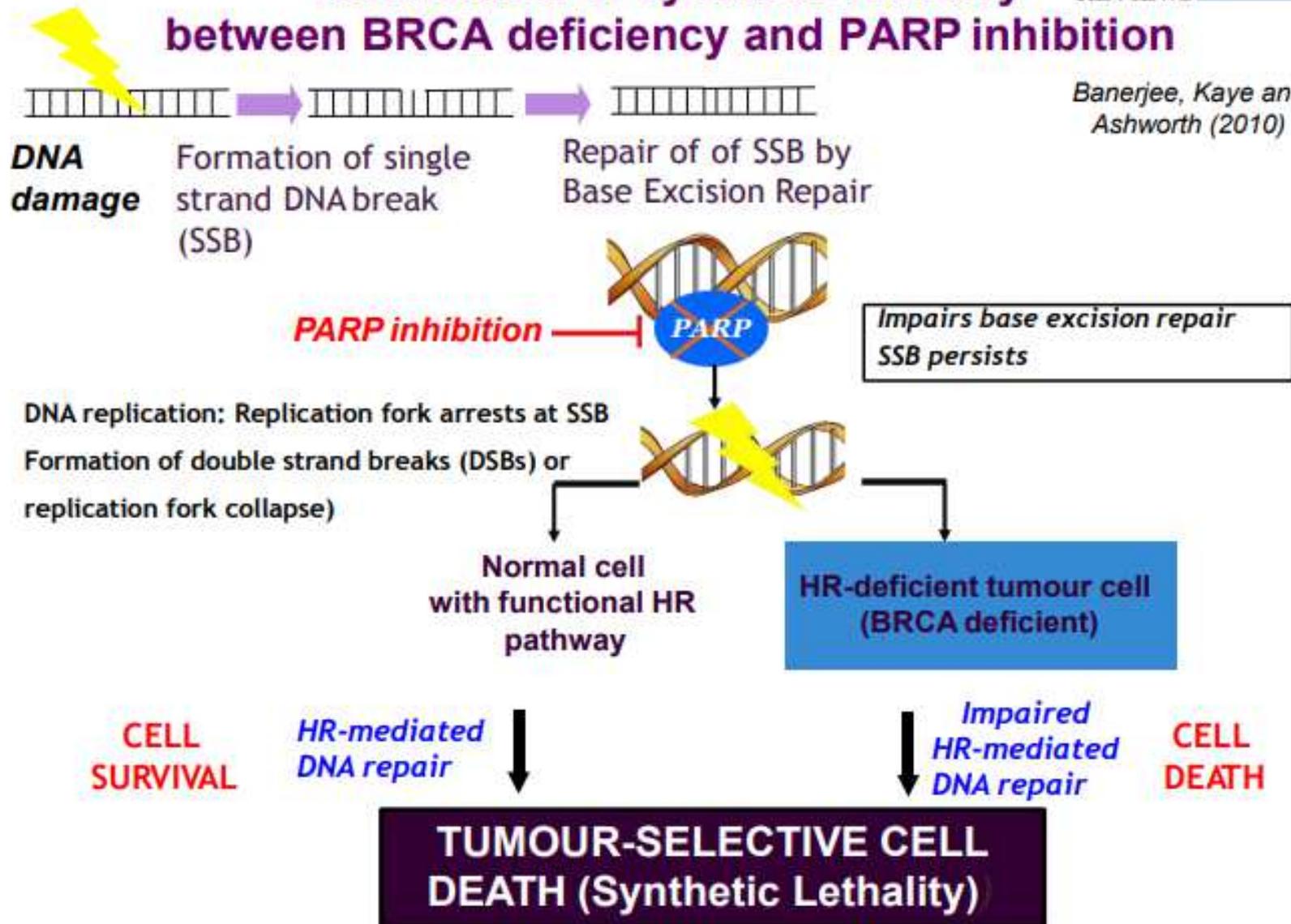
In soggetti *senza mutazioni di BRCA*, il sistema di ricombinazione omologo è in grado di riparare il danno del doppio filamento.

In caso di *mutazione di BRCA*, invece, il danno non può essere riparato → instabilità genomica → morte cellulare

L'introduzione dei PARP-i ha dato ottimi risultati in termini di PFS e di OS nel ca ovarico avanzato platino-sensibile, modificando quindi in modo rilevante la pratica clinica

Mechanism of synthetic lethality between BRCA deficiency and PARP inhibition

Banerjee, Kaye and
Ashworth (2010)



PARP-inibitori

INDICAZIONI TERAPEUTICHE ATTUALI

-  **Olaparib**: mantenimento di pz **BRCA mutate** con recidiva platino-sensibile di ca ovarico sieroso di alto grado in risposta (parziale o completa) dopo CT platinum-based
-  **Niraparib**: mantenimento di pz con recidiva platino-sensibile di ca ovarico sieroso di alto grado in risposta (parziale o completa) dopo CT platinum-based, **indipendentemente dallo stato di BRCA**

PARP-inibitori

PROSSIME APPROVAZIONI

 **Olaparib:** mantenimento di pz BRCA mutate con ca ovarico sieroso di alto grado in risposta (parziale o completa) dopo CT di I linea platinum-based

 **Rucaparib:**

- mantenimento di pz con recidiva platino-sensibile, indipendentemente dallo stato di BRCA
- in monoterapia nelle pz BRCA mutate con recidiva platino-sensibile ma non più candidabili a terapia platinum-based

LINEE SUCCESSIVE PER ULTERIORE PD

La platino-sensibilità si riduce progressivamente.

Finché questa viene mantenuta, se le condizioni cliniche lo permettono, verrà somministrata una **CHEMIOTERAPIA A BASE DI PLATINO**, associata o meno ad un secondo chemioterapico.

In caso di sviluppo di **platino-resistenza** potranno essere usati altri chemioterapici, quali:

 **GEMCITABINA**

 **DOXORUBICINA LIPOSOMIALE+/- TRABECTEDINA,**

 **TAXOLO**

 **TOPOTECAN**