

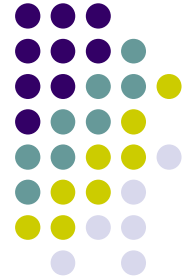


Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

La SINDROME del CARCINOMA EREDITARIO della MAMMELLA e dell'OVAIO

Dott. ssa T. Fanelli

CASO CLINICO

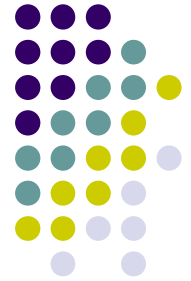


Sig.ra C. E., 54 anni

ANANMESI FAMILIARE

- Padre e madre deceduti per IMA;
- Sorella maggiore affetta da *K mammella destra duttale infiltrante, con LN positivi e carcinosi peritoneale sincrona*;
- Sorella minore affetta da *K mammella sinistra duttale non infiltrante, con LN sentinella negativo*;
- Fratello e 2 sorelle minori sani

ANAMNESI FISIOLOGICA



- *BMI 31.1*
- Nega allergie
- *Ex fumatrice* (20 sig/die per 30 anni fino a 2 anni fa)
- Menarca a 14 anni
- Cicli successivi regolari per RQD
- Assunzione di E/P orali per 3 anni in giovane età
- *PARA 0020* (2 aborti spontanei prima di 10 s.g.)
- Menopausa fisiologica a 48 anni
- Nega HRT

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA



- Ipertensione arteriosa
- 1992: Asportazione di melanoma labbro superiore dx
- 1993-1996: 2 RCU per aborto spontaneo
- 2007 HSC op: polipectomia endometriale multipla
- ***Maggio 2010: MASTECTOMIA SINISTRA + SVUOTAMENTO LN OMOLATERALE***

K mammella sinistra duttale infiltrante, multicentrico, G2, con invasione vascolare peritumorale, associato a diffusa componente intraduttale di tipo solido, scarsamente differenziato sec Holland;

Metastasi di K ai linfonodi di I livello.

STADIAZIONE pTNM: T1c N1a M0 G2

**IMMUNOISTOCHEMICA:
ESTROGENORESPONSIVITA'**

(ER 90%, HER2/neu 1+)



- Eseguite CT ed RT (10 cicli)

*- Attualmente in terapia con
ARIMIDEX (antiestrogeno)*

*IN CONSIDERAZIONE
dell'ANAMNESI FAMILIARE
e della STORIA CLINICA,
la PAZIENTE si SOTTOPONE a
TEST GENETICO per
ANALISI MUTAZIONALE
dei GENI BRCA (IOV PD)*

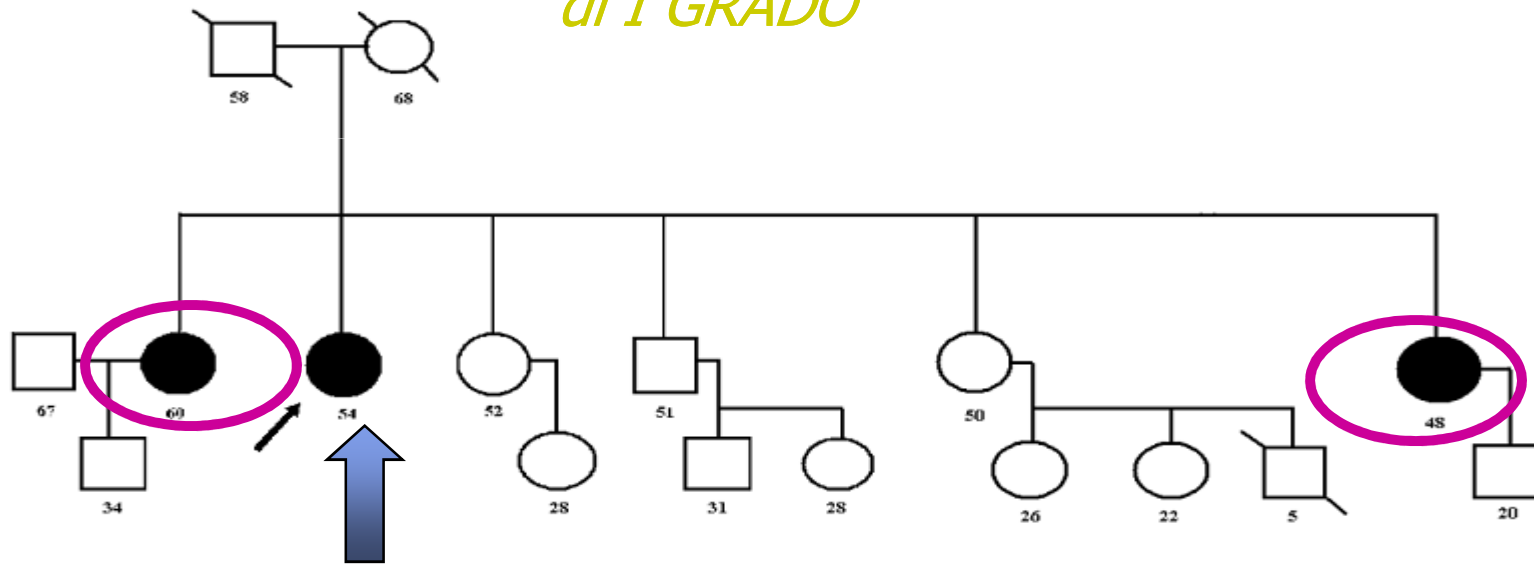
BRCA 1/2 TEST RESULT: MUTAZIONE BRCA 1

(nucleotide 5563 G>A Trp1815ter)



CONSULENZA GENETICA (Dott.ssa E. D'Andrea – IOV)

→ CONSIGLIATA ANALISI MUTAZIONALE NEI PARENTI di I GRADO

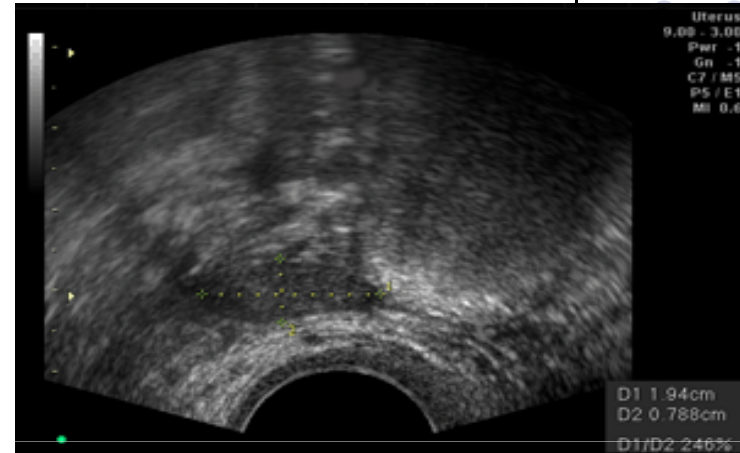


INVIATA c/o Clinica Ginecologica per **PROGRAMMAZIONE INTERVENTO CHIRURGICO PROFILATTICO**

ESAMI PRE-OPERATORI



- **MARKERS TUMORALI (CA125, HE4, CEA, CA 15-3, CA 19-9):**
nella norma.
- **PAP-TEST (31.01.2011):** negativo per lesioni neoplastiche.
- **ECOGRAFIA TV (10.01.2011):**
CU AVF di dimensioni nei limiti di norma, a contorni regolari e morfologia finemente disomogenea; EE 1.2 mm. CA liberi; Ovaie bilateralmente regolari; Non free-fluid nel Douglas.
- **HSC DIAGNOSTICA (10.01.2011):**
*CANALE CERVICALE OBLITERATO;
CAVITA' UTERINA NON VALUTABILE.*



INTERVENTO CHIRURGICO ***(Febbraio 2011)*** **LPS: ISTEROANNESSIECTOMIA** **BILATERALE + WASHING PERITONEALE**



- Decorso post-operatorio regolare.
- ***ESAME ISTOLOGICO: DIAGNOSI***
Parete uterina con sclerosi miometriale diffusa e con endometrio atrofico;
Tube esenti da alterazioni istologiche;
Ovaie con corpi albicanti.
- ***ESAME CITOLOGICO di WASHING PERITONEALE:***
Materiale amorfo comprendente linfociti ed istiociti

CARCINOMA OVARICO

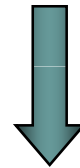


Neoplasia genitale con mortalità più elevata

→ notevole **AGGRESSIVITA'** e **CAPACITA'** di **INVASIONE LOCALE** e **A DISTANZA**

➤ **INCIDENZA:** 1.4%

➤ **PROCEDURE di SCREENING** : - Ecografia transvaginale
- Dosaggio CA125 ed HE4



SCARSA EFFICACIA nell'**IDENTIFICAZIONE PRECOCE** di **LESIONI INVASIVE** e nella **RIDUZIONE** di **MORTALITA'** e **MORBILITA'**

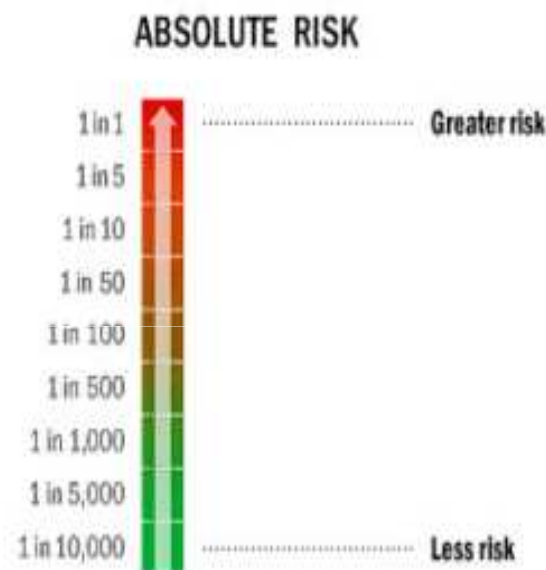
INDIVIDUAZIONE SOGGETTI A RISCHIO

→ **FONDAMENTALE STRATEGIA di PREVENZIONE**

FATTORI di RISCHIO per K OVAIO



- *Nulliparità*
- *Infertilità*
- *Età superiore a 40 anni*
- *Storia familiare di carcinoma ovarico*
- *Utilizzo di terapia estrogenica*
- *Elevate condizioni socioeconomiche*
- *Fattori ereditari*



FATTORI di RISCHIO EREDITARI **per K OVAIO**



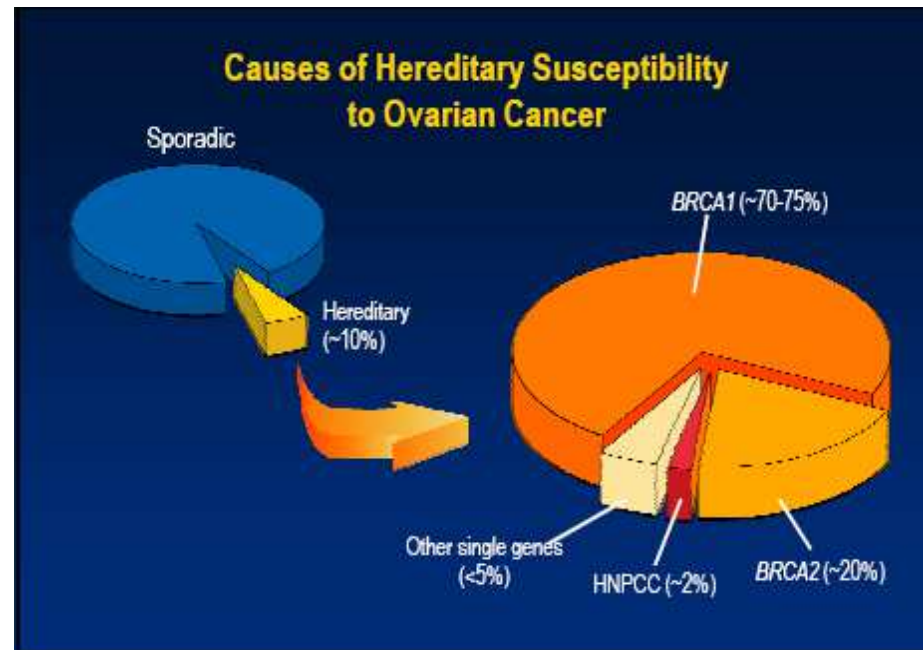
EREDITARIETA' LEGATA a SPECIFICI FATTORI GENETICI:

- **SDR SITO-SPECIFICA del K OVAIO**
- **SDR di LYNCH tipo II**

(instabilità di microsatelliti)

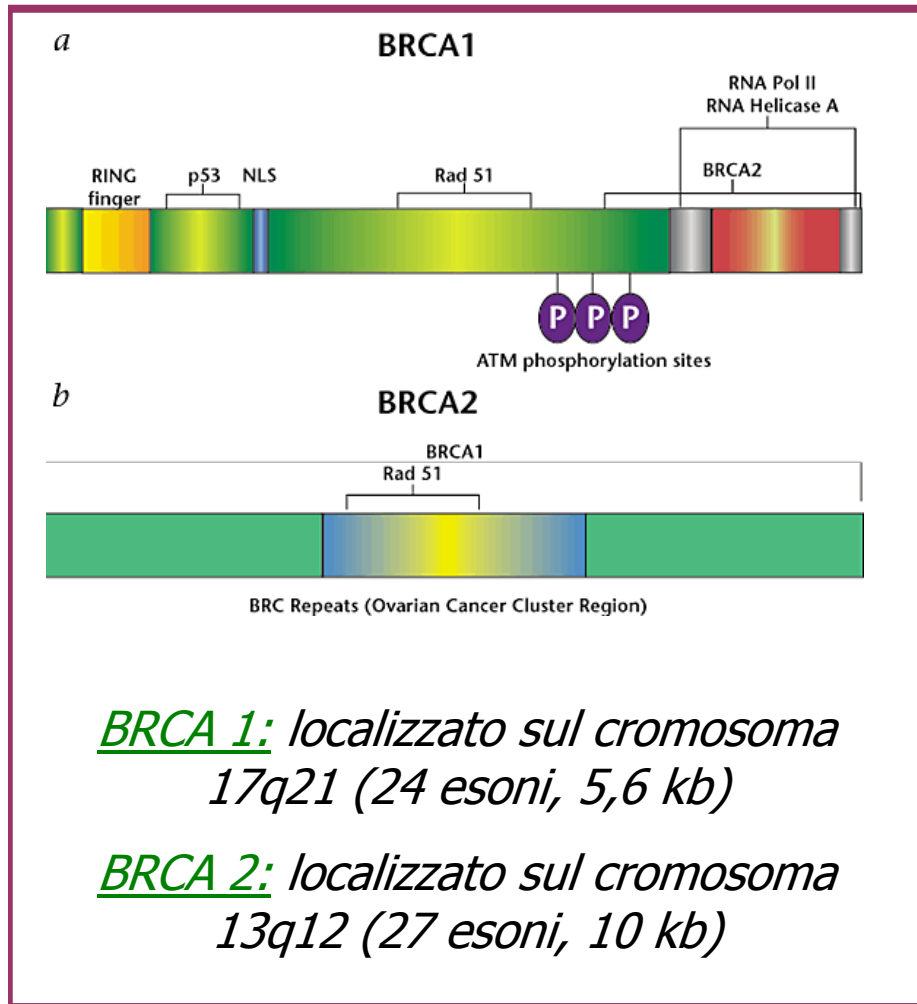
Rischio di K colon, ovaio, endometrio, stomaco, intestino tenue, pancreas e rene

- **SDR del CARCINOMA EREDITARIO di MAMMELLA e OVAIO**
(mutazione geni BRCA 1 e 2)



GENI BRCA 1 e 2

BReast CAncer susceptibility gene



*Geni ONCOSOPPRESSORI,
implicati nei processi di
riparazione del DNA*

***MUTAZIONI GERMINALI** sono
responsabili di **AUMENTATA
PREDISPOSIZIONE** allo
SVILUPPO di **K MAMMELLA**
ed **OVAIO***

*(ma anche **K pancreas**, **stomaco**,
vie biliari e **k prostatico** e
testicolare nel sesso maschile)*

BRCA genes: lessons learned from experimental and clinical cancer. Muggia et al.

Annals of Oncology 22: 17-10, 2011

MUTAZIONI GENI BRCA 1 e 2



- MODALITA' di TRASMISSIONE: **AUTOSOMICA DOMINANTE**
(probabilità 50% di ereditare la suscettibilità genetica)
- Frequenza nella popolazione generale: 1 su 800
- MECCANISMO di MODIFICAZIONE GENICA: **TWO-HIT HYPHOTESIS**
(presenza di un allele mutato + assenza allele sano)

Exon	nonsense	missense	intron	polymorphism
1				
2			IVS 214C>T	
5		T309C (C64R)		
6				G4818A
10				
11	1207delA			G3238A
16		G5075A		
24		5682delAins6		

BRCA 1

1200 mutazioni

Exon	truncating	missense	intron	polymorphism
1				G203A
2			IVS2+1G--A	
9			IVS9+65delT	
10		A1093C		
11	3531insA 6633del5 6132del4 6614delA 2976delT	A3199G C2640T		
14				
21		G8911C T8913A		
22		G9079A		
24			IVS24-16T>C	
27				

BRCA 2

1300 mutazioni

BRCA e RISCHIO ONCOGENO

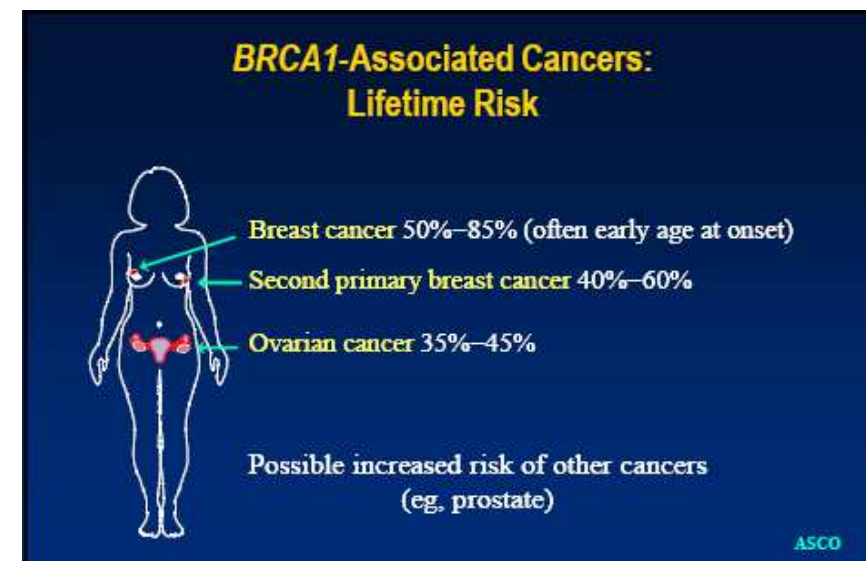
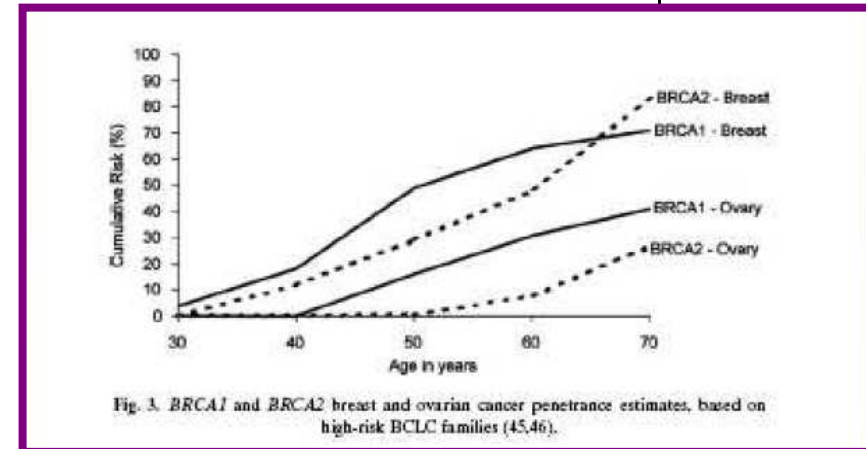


CARCINOMA MAMMARIO

BRCA 1: RISCHIO 85%

- *precoce insorgenza (età pre-menopausale)*
- *alto grado*
- *scarsamente differenziato*
- *positivo per espressione di ER/Pr ed Her2/neu*
- *più frequentemente midollari*

BRCA 2: RISCHIO 85%



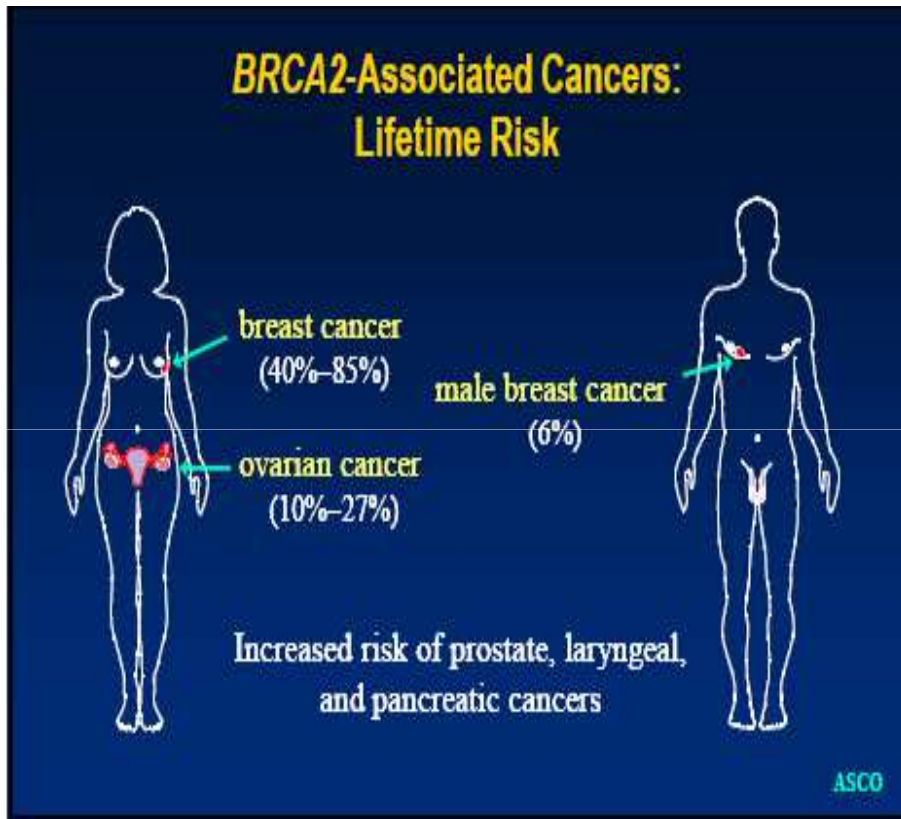
BRCA e RISCHIO ONCOGENO



CARCINOMA OVARICO

- **BRCA 1: RISCHIO 45-64%**
- **BRCA 2: RISCHIO 10-30%**

- *precoce insorgenza (età pre-menopausale)*
- *istotipo sieroso papillare ed endometriode (meno frequentemente a cellule chiare)*
- **CARCINOMA TUBARICO PRIMITIVO**
- **NEOPLASIA PERITONEALE**



Pazienti già affette da carcinoma mammario presentano un rischio a 10 anni di sviluppare una neoplasia ovarica del 7-13%.

TEST GENETICO per BRCA 1/2: INDICAZIONI



Individuazione *2 CATEGORIE di SOGGETTI a RISCHIO* mediante una ACCURATA ANAMNESI
L'*IDENTIFICAZIONE del RISCHIO GENETICO* mediante **SCREENING MIRATO** può *RIDURRE MORBILITA' e MORTALITA'* associate per carcinoma ovarico o mammario.



Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

1. The Prevalence of Deleterious Mutations in BRCA1 and BRCA2 (Excludes Individuals of Ashkenazi Ancestry)

Patient's History	Family History (Includes at least one first or second degree relative)					
	No breast cancer <50, or ovarian cancer, in any relative. [†]	Breast cancer <50 in one relative; no ovarian cancer in any relative.	Breast cancer <50 in more than one relative; no ovarian cancer in any relative.	Ovarian cancer at any age in one relative; no breast cancer <50 in any relative.	Ovarian cancer in more than one relative; no breast cancer <50 in any relative.	Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age. ^{††}
No breast cancer or ovarian cancer at any age	2.7%	4.4%	9.8%	6.2%	8.9%	16.4%
Breast cancer ≥ 50	2.5%	9.1%	12.2%	6.8%	12.1%	21.8%
Breast cancer <50	8.0%	18.6%	33.7%	16.0%	26.9%	46.4%
Male breast cancer	14.3%	18.8%*	50.0%*	0%*	None Tested	100%*
Ovarian cancer at any age, no breast cancer	9.2%	34.2%	39.5%	24.4%	32.0%	49.1%
Breast cancer ≥50 and ovarian cancer at any age	22.0%	7.7%*	41.7%*	10.0%*	42.9%*	54.5%*
Breast cancer <50 and ovarian cancer at any age	31.6%	61.5%	76.9%*	64.3%*	62.5%*	82.8%

[†] May include families with breast cancer ≥50 (in women or men).

^{††} Includes family members with either or both diagnoses.

Number of observations in Table 1 is 8074

*N<20

I CATEGORIA



Pazienti con 20-25% di probabilità di essere predisposti ad una neoplasia eredo-familiare della mammella e dell'ovaio, ai quali si raccomanda fortemente il ricorso ai test genetici

- *Storia personale e familiare di tumori ovarici o mammari*
- *Affette da neoplasia ovarica, con parente di I grado con K ovaio, o tumore mammella in epoca premenopausale o entrambi*
- *Affette da neoplasia ovarica, di origine Ashkenazi o ebraica*
- *50 anni o più giovani affette da neoplasia mammaria, con parente di I grado affetto da K ovaio;
uomo affetto da neoplasia mammaria;*
- *Di origine Ashkenazi o ebraica affette da k mammella diagnosticata a 40 anni di età o prima*
- *Con parente di I grado portatore di una mutazione BRCA nota*

II CATEGORIA

Pazienti con 5-10% di probabilità di essere predisposti ad una neoplasia eredo-familiare della mammella e dell'ovaio, per i quali il ricorso ai test genetici può essere utile

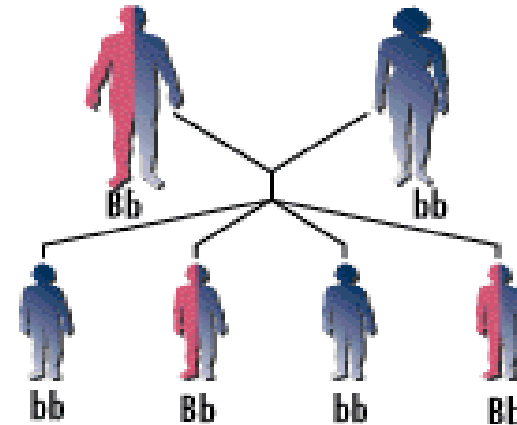


- *40 anni o più giovani affette da neoplasia mammaria*
- *Con neoplasia ovarica, tumore primitivo peritoneale o K tubarico di alto grado a qualsiasi età*
- *Affette da neoplasia mammaria bilaterale (diagnosticata a 50 anni o prima)*
- *50 anni di età affette da neoplasia mammaria, con parente di I grado affetto da K mammella*
- *Di qualsiasi età affette da neoplasia mammaria con 2 o più parenti di I grado affetti da K mammella a qualsiasi età*
- *Sane con parente di I grado che presenta uno dei suddetti criteri*

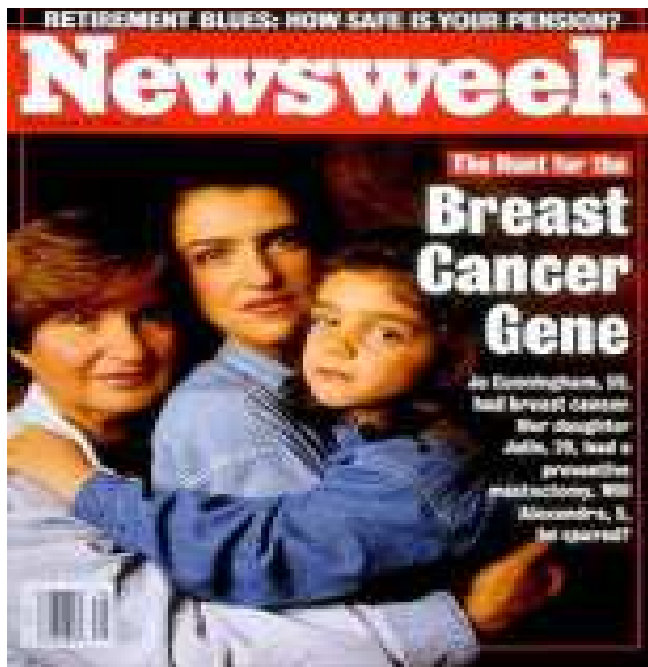
Una volta individuata la mutazione in un soggetto a rischio,

è fondamentale
PROPORRE lo STESSO TEST GENETICO ai PARENTI di I GRADO.

Father with hereditary BRCA1 or BRCA2 mutation



50% chance of inheriting mutation, regardless of child's gender



Un **COUNSELING FAMILIARE** adeguato può **RIDURRE DRASTICAMENTE il RISCHIO ANCHE di UN SOLO COMPONENTE della FAMIGLIA** di sviluppare neoplasia.

TEST GENETICO per BRCA 1/2: INTERPRETAZIONE dei RISULTATI



TEST POSITIVO

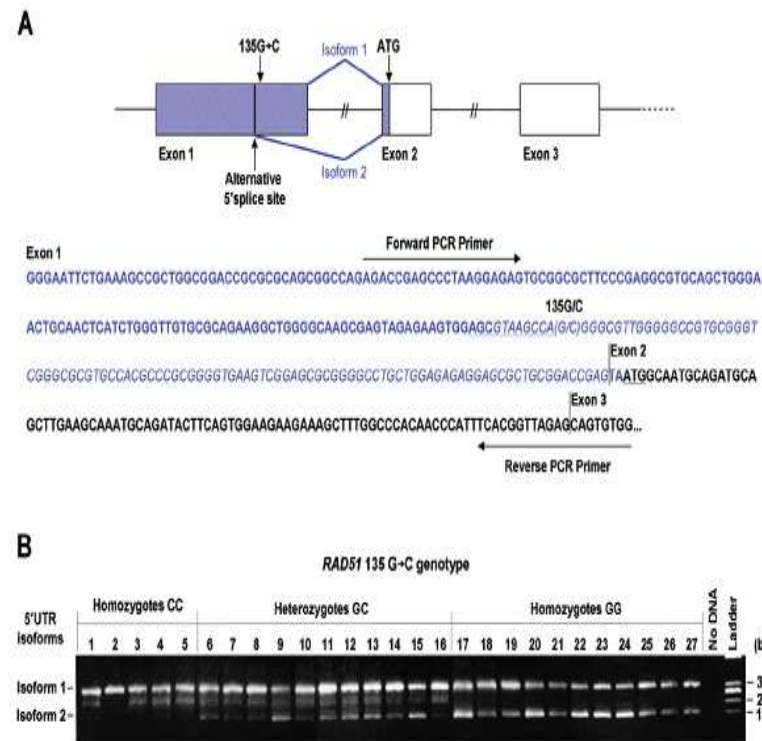


SOGGETTO PORTATORE
di MUTAZIONE CONOSCIUTA e BEN
DEFINITA



RISCHIO NEOPLASTICO

N.B.: NO INFORMAZIONI su POSSIBILITA' EFFETTIVA di
AMMALARSI
o sul TEMPO d'INSORGENZA



TEST NEGATIVO



PRESENZA di MUTAZIONE FAMILIARE CONOSCIUTA



VERO NEGATIVO

***RISCHIO NEOPLASTICO PARI a QUELLO della
POPOLAZIONE GENERALE***



ASSENZA di MUTAZIONE FAMILIARE CONOSCIUTA



TEST NON INFORMATIVO

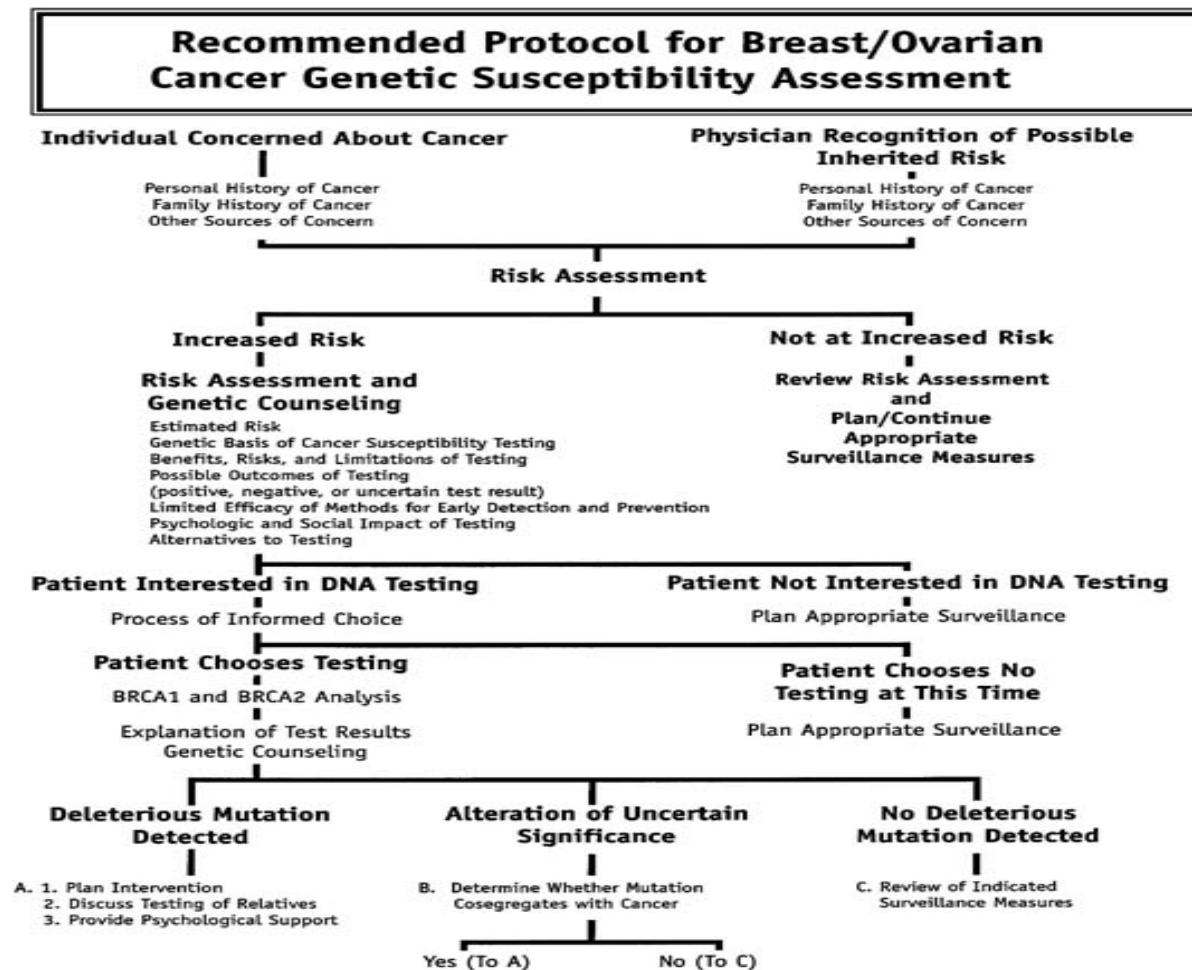
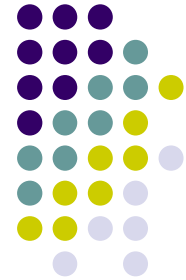
- *Preventing future cancers by testing women with ovarian cancer for BRCA mutations. Kwon J et al. J Clin Oncol 2010 28:675-682*
- *Unclassified variants in BRCA genes: guidelines for interpretation. Radice P. et al. Annals of Oncology 22;18-23, 2011*

RISULTATO AMBIGUO

(mutazione non nota o non correlata a rischio neoplastico)



TEST NON INFORMATIVO



MANAGEMENT delle PAZIENTI PORTATRICI di BRCA-mut -SORVEGLIANZA-



Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

veillance, chemoprevention, and surgery. Available screening procedures have a limited ability to detect ovarian cancer at an early, more curable stage of disease, and patients should be informed that there is no evidence that screening has reduced the mortality or improved the survival associated with ovarian cancer in high-risk populations. Nevertheless, given the extremely high risk for

	25-30 anni	30-50 anni	> 50 anni
Visita ginecologica/senologica	Semestrale	Semestrale	Semestrale
CA 125 / HE4	Semestrale	Semestrale	Semestrale
Ecografia mammaria	Annuale	Annuale	Annuale
Ecografia pelvica TV	Annuale	Semestrale	Semestrale
Mammografia	Annuale	Annuale	Annuale
RMN mammaria	Annuale	Annuale	Annuale

Suggerito **SCREENING SEMESTRALE** mediante *DOSAGGIO* dei *MARCATORI TUMORALI* ed *ECOGRAFIA TRANSVAGINALE* **dal MOMENTO del RISCONTRO di MUTAZIONI o dai 30 ANNI di età.**

Tuttavia tale condotta **NON E' IN GRADO di RIDURRE SIGNIFICATIVAMENTE il TASSO di MORTALITA' per K OVAIO.**

MANAGEMENT delle PAZIENTI PORTATRICI di BRCA-mut - CHEMIOPREVENZIONE-



*SCARSO CONSENSO in
letteratura in merito
all'USO di E/P ORALI*

discriminate between normal and abnormal CA 125 val-
ues and ultrasound findings. The benefits and magnitude
of reduced risk with oral contraceptives for women with
a BRCA mutation has not been reported as consistently
as for the general, low-risk population. Most studies

*NESSUNA EVIDENZA sull'EFFICACIA della SOLA
TERAPIA ORMONALE nel MIGLIORARE la
SOPRAVVIVENZA delle PAZIENTI ad ALTO RISCHIO*

➔ Inoltre una **PROLUNGATA ASSUNZIONE di E/P ORALI**, soprattutto **prima della prima gravidanza**, sembra essere associata ad un **AUMENTO del RISCHIO di K OVAIO**.

Brohet RM, et al. JCO 2007

MANAGEMENT delle PAZIENTI PORTATRICI di BRCA-mut - CHIRURGIA PROFILATTICA-



*UNICA STRATEGIA in grado di
RIDURRE DRASTICAMENTE il
RISCHIO di SVILUPPARE una
NEOPLASIA OVARICA o
TUBARICA*

ACOG PRACTICE BULLETIN

NUMBER 89, JANUARY 2008

Elective and Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy



85-90% RISCHIO

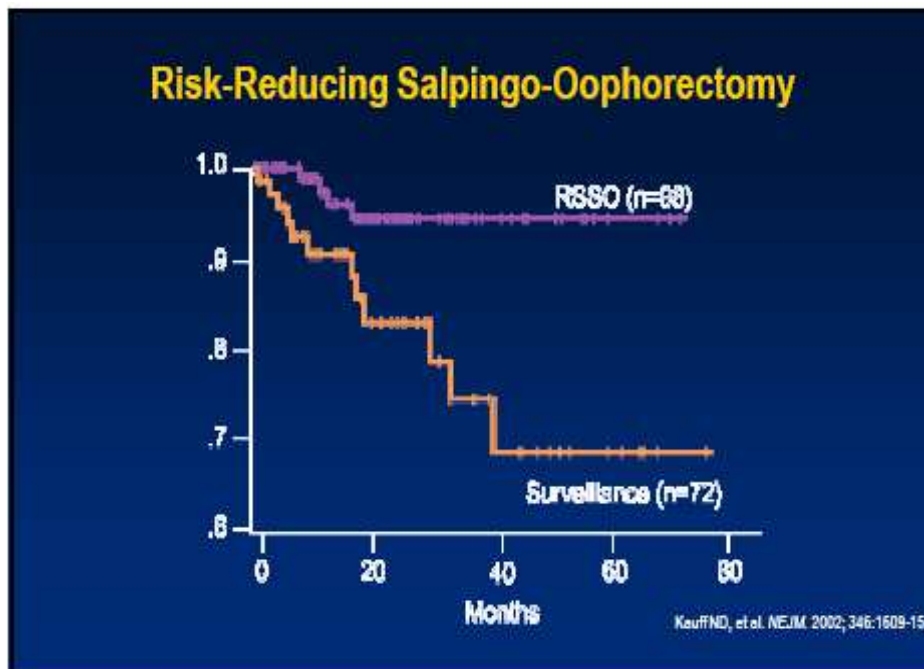


60% RISCHIO di k MAMMELLA



TASSO GLOBALE di MORTALITA'

***NESSUN EFFETTO SU RISCHIO di
TUMORE PERITONEALE***



CHIRURGIA PROFILATTICA **- TIMING-**



L'ANNESSIECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA deve essere offerta alla paziente a rischio *PRIMA dei 40 ANNI o DALLA FINE dell'ALLATTAMENTO.*

Pazienti *AFFETTE da CARCINOMA MAMMARIO* devono essere sottoposte all'intervento *TRA i 35 e i 40 ANNI*, preferibilmente *DOPO l'ESECUZIONE della MASTECTOMIA e PRIMA dell'INIZIO della CHEMIOTERAPIA.*

CHIRURGIA < 40 anni ➡ ↓ *64% RISCHIO K OVAIO*

CHIRURGIA tra 40 e 50 anni ➡ ↓ *50% RISCHIO K OVAIO*

CHIRURGIA PROFILATTICA

- TIMING-

FATTORI che INFLUENZANO il TIMING:



- *Età*
- *Desiderio di preservare la fertilità*
- *Timori/svantaggi conseguenti a menopausa precoce*
- *Endometriosi pelvica, dolore pelvico cronico, malattie infiammatorie pelviche ricorrenti, pregresso tumore germinale o stromale o pregresse neoplasie borderline.*
- *ETA' di INSORGENZA della MENOPAUSA FISIOLOGICA*



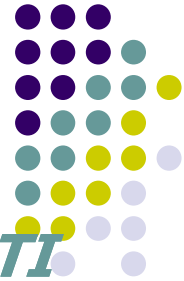
FATTORE PIU' IMPORTANTE per la SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE

Donne in menopausa ad un'età superiore ai 50 anni presentano PERCENTUALE di MORTALITA' PIU' BASSA rispetto a quelle con menopausa più precoce.



In PAZIENTI BRCA-mut PROCEDERE con ANNESSIECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA PRIMA dell'INSORGENZA della MENOPAUSA FISIOLOGICA

CHIRURGIA PROFILATTICA **- TECNICA CHIRURGICA-**



*NECESSITA' di **ASPORTAZIONE PIU' RADICALE dei TESSUTI**
IN CONFRONTO ad ANNESSIECTOMIA BILATERALE per PATOLOGIA
FUNZIONALE o BENIGNA*

- *Are surgical techniques for risk-reducing salpingo-oophorectomy different from standard techniques?*

Performing risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at an increased risk of ovarian cancer necessitates complete removal of the ovaries and fallopian tubes. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for these women should include careful inspection of the peritoneal cavity, pelvic washings, removal of the fallopian tubes, and ligation of the ovarian vessels at the pelvic brim. If hysterectomy is not performed, care must be taken to completely remove the fallopian tubes to the level of the cornu.

TEMPI CHIRURGICI

- *Ispezione cavita' addominale*
- *Washing peritoneale*
- *Sezione infundibolopelvico*
- *Sezione salpinge a livello del corno uterino*

5-12% ESAME ISTOLOGICO: riscontro di *NEOPLASIA OCCULTA*

➔ *BRCA 1-mut, > 45 anni*

Multistep level sections to detect occult Fallopian Tube Carcinoma in risk reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. Rabban J. Am J Sur Pat 2009

CHIRURGIA PROFILATTICA - ISTERECTOMIA -

MUTAZIONI BRCA 1 e 2 attualmente NON sono CORRELATE ad AUMENTATO RISCHIO di K ENDOMETRIO.



→ Consensuale ASPORTAZIONE dell'UTERO NORMALMENTE **NON NECESSARIA.**

thermore, there are no data to suggest that uterine preservation results in higher cancer risks in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. Careful consideration of the

INDICAZIONI all'ISTERECTOMIA

- *Età*
- *BMI*
- *Motivazione della paziente*
- *Rischio familiare e soggettivo di sviluppare una neoplasia endometriale e cervicale*
- *Presenza di lesioni citologiche endometriali e cervicali a possibile evoluzione noeplastica*
- *Possibilità di eseguire accertamenti mirati per diagnosi precoce di neoplasia*
- *Terapia con Tamoxifene*

Single –port risk-reducing salpingo-oophorectomy with or without hysterectomy: surgical outcomes and learning curve analysis. Escobar P.F: et al Gynecology Oncology 119: 43-47, 2010

CONCLUSIONI



- *La migliore strategia di prevenzione del K ovaio è l'individuazione dei soggetti a rischio mediante accurata anamnesi;*
- *E' consigliata l'analisi mutazionale BRCA nelle categorie di pazienti a rischio per k ovaio e mammella ereditari e nei parenti di I grado;*
- *L'unica procedura in grado di ridurre drasticamente il rischio di neoplasia in pz BRCA-mut è l'annessiectomia bilaterale profilattica, il cui timing deve essere programmato in base alle esigenze individuali della paziente e a suoi dati anamnestici;*
- *Considerare la presenza di fattori di rischio per tumore cervicale o endometriale al fine di procedere con una consensuale isterectomia.*