



S.S. FORMAZIONE PERMANENTE E AGGIORNAMENTO

Evento Formativo Residenziale

**PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING PER IL TUMORE DELLA MAMMELLA
PREVENZIONE SERENA – WORKSHOP 2018**

Il percorso per le donne ad alto rischio ereditario

Nicoletta Biglia

SCDU Ginecologia e Ostetricia e Breast Unit

Ospedale Mauriziano Umberto I

Università di Torino



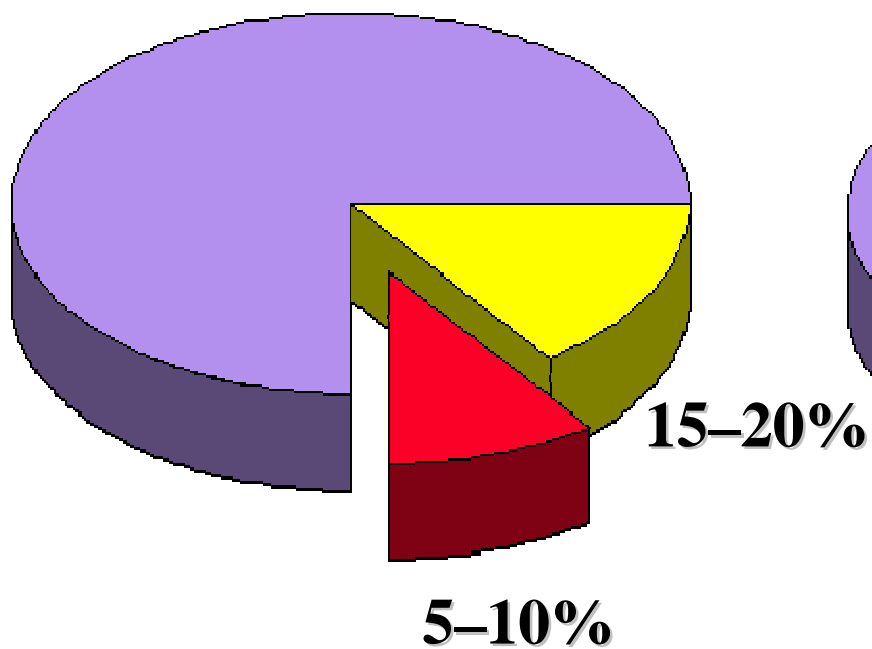
In sharing her decision to have a double mastectomy, Angelina Jolie has given voice to a dilemma more women are facing.

Tumori eredo-familiari della donna

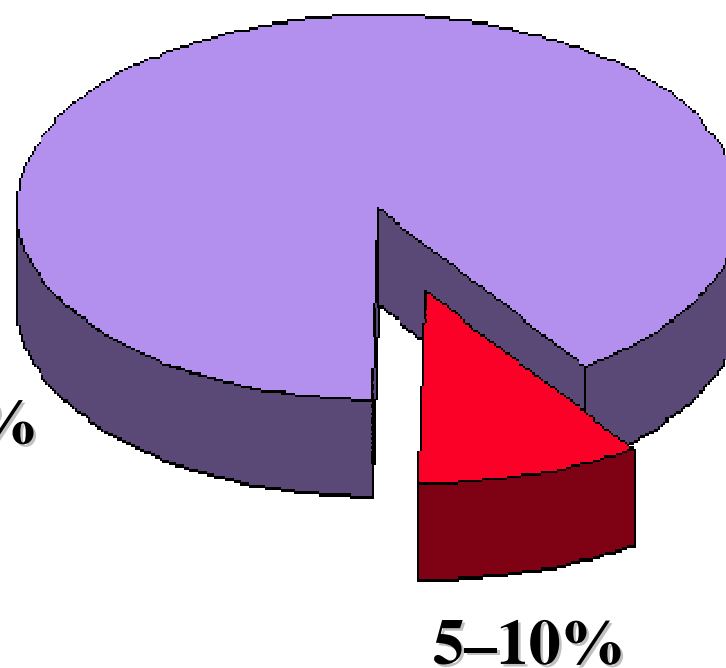
- Dimensione del problema
- Identificazione dei soggetti a rischio
- *Impatto clinico* della diagnosi di mutazione BRCA 1 e 2
- Gestione del rischio:
 - Sorveglianza mammaria e ovarica
 - Chirurgia di riduzione del rischio
 - Impatto sulla QOL ed effetti collaterali
 - Nuovi farmaci per il trattamento delle pazienti con mutazione BRCA 1-2

Proporzione di tumori della mammella e dell'ovaio ereditari

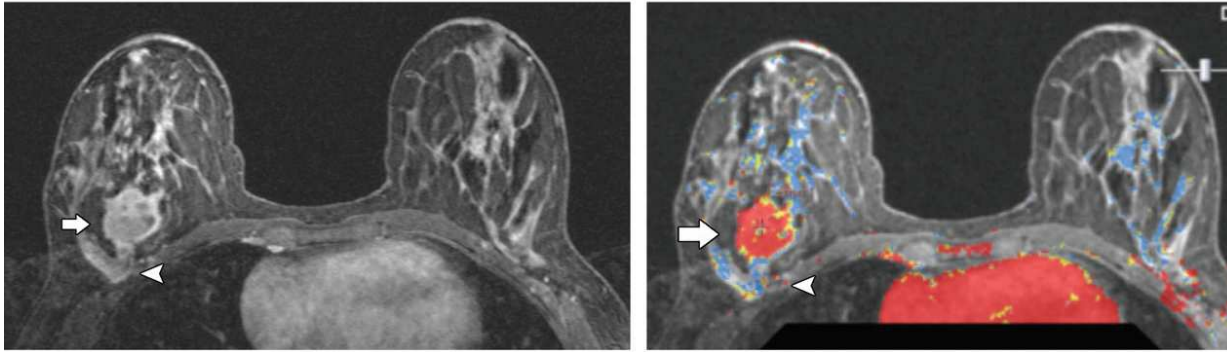
Tumori mammari



Tumori ovarici



■ Sporadico ■ Raggruppamenti familiari ■ Ereditari



..qualche dato epidemiologico..

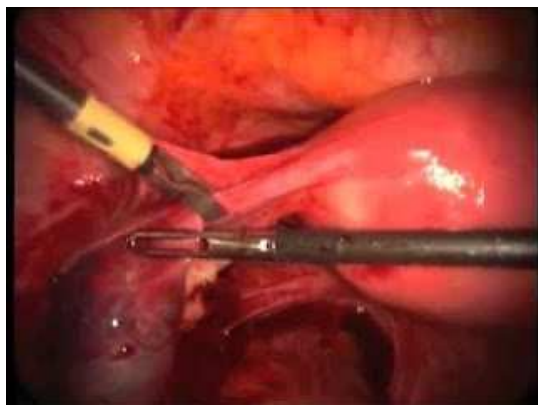
E' stimato che nel 2016, solo negli USA, vi siano state 246.660 donne con nuova diagnosi di carcinoma della mammella.

La sopravvivenza a 5 anni è intorno all'85%, considerando insieme tutti gli stadi

Il rischio di sviluppare un carcinoma mammario entro i 70 anni è del:

- 12.3% nella popolazione generale** (1 donna su 8)
- 55-65% nelle portatrici di mutazione del gene BRCA1**
- 45% nelle portatrici di mutazioni del gene BRCA2**

Mutazioni di BRCA sono presenti nel **5-10% di tutti i casi di carcinoma mammario**, specie in premenopausa o in caso di tumore triplo negativo



..qualche dato epidemiologico..

Il cancro ovarico ha la più alta mortalità fra i tumori ginecologici.

Ogni anno al mondo ci sono 239.000 nuovi casi e 152.000 morti per cancro ovarico.

La sopravvivenza a 5 anni è: < 20% in donne diagnosticate allo stadio III/IV
> 90% in quelle

diagnosticate allo stadio I

Il rischio di sviluppare nel corso della vita un cancro ovarico è:

1.9% (1/52) nella popolazione generale e può arrivare al
45% fra le donne con mutazione del gene BRCA1

La prevalenza di mutazione BRCA è stimata del 22% fra le donne con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio

BRCA1 - BRCA2

criteri di selezione italiani (mut prob ~ 10%)

casi sporadici

tumore della mammella ≤ 35 anni

tumore della mammella triplo-negativo $\leq 50/60$ anni

tumore epiteliale pelvico HG

tumore della mammella e dell'ovaio

tumore della mammella maschile

casi familiari

almeno 2 parenti di primo* grado affette da:

ca. mammella ≤ 50 anni

ca. mammella bilaterale

ca. dell'ovaio

almeno 3 parenti di primo* grado affette da

ca. della mammella o dell'ovaio a qualsiasi età

parenti di primo grado* =

sorelle, madre e figlie, zia e nipote per via paterna.

probabilità di mutazione:

~ 10 %

~ 10 %

~ 10 %

~ 33 %

~ 10%

~ 10-20%

2%-30% BrCa

30-80% BrCa-OvCa

Strategie per la prevenzione del cancro

◎ SORVEGLIANZA



◎ CHIRURGIA PROFILATTICA

- Mastectomia bilaterale
- Salpingo-ovariectomia bilaterale



Sorveglianza per il tumore della mammella



NCCN Guidelines Version 2.2018 Breast Cancer Risk Reduction

L'NCCN raccomanda che la sorveglianza per il carcinoma mammario in donne con mutazione BRCA:

- **Visita senologica ogni 6-12 mesi** dall'età di **25 anni**
- **RMN mammaria annuale tra i 25 e i 29 anni.**
- **Mammografia annuale** combinata con RMN mammaria **tra i 30 e i 75 anni**

Dato l'**alto tasso di replicazione delle cellule tumorali** e il **breve lasso di tempo nell'insorgenza** nei tumori mammari correlati a mutazione BRCA, l'alternanza di screening con **RMN mammaria e mammografia a intervalli di 6 mesi** potrebbe essere un corretto approccio clinico.

Linee guida per la sorveglianza del carcinoma dell'ovaio in portatrici di mutazione BRCA



clinical practice guidelines

Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103-v110, 2016
doi:10.1093/annonc/mdw327

Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening[†]

S. Paluch-Shimon¹, F. Cardoso², C. Sessa³, J. Balmana⁴, M. J. Cardoso², F. Gilbert⁵ & E. Senkus⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

RACCOMANDAZIONI PER LA SORVEGLIANZA OVARICA

Ogni 6 mesi:

- **Dosaggio sierico Ca125**
- **Ecografia transvaginale**
- **Esplorazione pelvica bimanuale**

Sorveglianza per il BRCA-1 dovrebbe **iniziare dai 25 anni**
Sorveglianza per il BRCA-2 dai **30 anni di età**

Bisogna comunque comunicare alla paziente il valore limitato di queste misure per l'identificazione di lesioni in fase iniziale....

Studi di sorveglianza per il carcinoma ovarico in donne a rischio aumentato

I risultati clinici si sono dimostrati deludenti, con la maggior parte delle pazienti identificate in stadio avanzato...

Table 1. Ovarian carcinoma cases detected in screening program based on periodical CA125 assay and TVU

Author	Women (number)	Mean follow-up (months)	Frequency of screening	Number of detected ovarian carcinomas			
				I	II	III	IV
Laframboise et al., 2002 [40]	311	Not reported	Every 6 months	1	0	0	0
Liede et al., 2002 [41]	290	60	Every 6 months until 1995	1	1	6	0
Scheuer et al., 2002 [42]	62	25	Every 6 months	3	1	0	0
Kauff et al., 2005 [44]	135	20	Every 6 months	0	0	0	0
Meeuwissen et al., 2005 [45]	383	31	Every 6 months after 1998	0	0	0	0
Gaarenstroom et al., 2006 [46]	269	26	Every year	1	0	5	1
Vasen et al., 2005 [47]	138	37	Every year	0	0	1	5
Hermesen et al., 2007 [48]	888	Not reported	Every year	0	2	9	4
Oei et al., 2006 [50]	512	25 ^a	Every year	0	1	1	0

^aMedian follow-up (range: 0–113).

Strategie di screening future

La ricerca si sta focalizzando su:

- Algoritmi di screening che utilizzino **biomarkers**
- DNA tumorale circolante
- Nuovi test diagnostici simili ad esame citologico cervicale
- **imaging** per identificare la neo vasculogenesi

Queste strategie di screening sono state definite sia nelle popolazioni a basso rischio sia in quelle ad alto rischio





Mastectomia profilattica Indicazioni NCCN 2018



NCCN Guidelines Version 2.2018
Breast Cancer Risk Reduction

La **NCCN** supporta l'uso della mastectomia bilaterale profilattica per donne selezionate ad alto rischio di sviluppare carcinoma mammario, **portatrici di mutazioni genetiche (BRCA1/2 ed altre)** o con anamnesi positiva per **CLIS**

Il maggior beneficio in termini di riduzione di rischio di carcinoma mammario si osserva nelle donne che si sottopongono ad intervento chirurgico profilattico **prima dei 40 anni**



Mastectomia profilattica

Efficacia della **mastectomia bilaterale profilattica** nelle donne ad alto rischio

Autore	FU anni	Disegno	N° di carcinomi mammari		Protezione
			Chirurgia	-Sorveglianza	
Hartmann	13.4	retrospettivo	0/1	-	89.5-100%
Rebbeck	6.5	retrospettivo + prospettivo	2	184	90-95%
Mejers-Heijboer	2.9	prospettivo	0	8	100%
Kiljn	4.1	prospettivo	1	23	96%
Isern	4.3	retrospettivo	0	-	100%

Analisi retrospettive (follow-up medio di 13 -14 anni) hanno evidenziato che la mastectomia bilaterale profilattica **riduce il rischio di sviluppare un carcinoma mammario almeno del 90%** nelle donne con rischio moderato-alto e nelle donne con mutazione dei geni BRCA1/2.

Satisfaction and Impact on Quality of Life of Clinical and Instrumental Surveillance and Prophylactic Surgery in BRCA-mutation Carriers

Marta D'Alonzo,¹ Eleonora Piva,² Silvia Pecchio,¹ Viola Liberale,¹ Paola Modaffari,¹ Riccardo Ponzzone,³ Nicoletta Biglia¹

Table 1 Patient Characteristics

Characteristic	No. Patients = 79 (%)
BRCA status	
BRCA1	47 (59.5)
BRCA2	29 (36.7)
BRCA1 and BRCA2	3 (3.8)
History of cancer	
Unilateral breast cancer	32 (40.5)
Bilateral breast cancer	7 (8.8)
Ovarian cancer	4 (5)
Concomitant breast and ovarian cancer	2 (2.6)
Other cancer	1 (1.3)
No cancer	33 (41.8)

Table 2 Preventive Strategies Adopted by the Patients

Preventive Strategy	No. Patients = 79 (%)
Surveillance only	32 (40.5)
Prophylactic oophorectomy	27 (34.2)
Prophylactic mastectomy	5 (6.3)
Prophylactic oophorectomy and mastectomy	15 (19)

Table 4 Risk-reducing Mastectomy

	Full	Partial	Absent
Breast sensitivity, %	5	55	40
Satisfaction for cosmesis, %	High	Moderate	Low
	65	30	5
Body image, %	Unchanged	Partially Worse	Worse
	25	40	35

Salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica nelle donne con mutazione dei geni BRCA

Study, first author, and year (reference)	Ovarian and/or fallopian tube cancer by mutation status			Breast cancer by mutation status		
	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2
Rebbeck et al., 1999 (9)	NA	NA	NA	NA	HR = 0.53 (0.33 to 0.84), N = 122†	NA
Kauff et al., 2002 (10)	HR = 0.15 (0.02 to 1.31), N = 170†	NA	NA	HR = 0.32 (0.08 to 1.20), N = 131†	NA	NA
Rebbeck et al., 2002 (8)	HR = 0.04 (0.01 to 0.16), N = 551†	NA	NA	HR = 0.47 (0.29 to 0.77), N = 241†	NA	NA
Rutter et al., 2003 (17)	OR = 0.29 (0.12 to 0.73), N = 251	NA	NA	NA	NA	NA
Eisen et al., 2005 (15)	NA	NA	NA	OR = 0.46 (0.32 to 0.65), N = 3305	OR = 0.44 (0.29 to 0.66), N = 2432	OR = 0.57 (0.28 to 1.15), N = 873
Kramer et al., 2005 (12)	NA	NA	NA	NA	HR = 0.38 (0.15 to 0.97), N = 98	NA
Domchek et al., 2006 (13)	HR = 0.11 (0.03 to 0.47), N = 426†	NA	NA	HR = 0.36 (0.20 to 0.67), N = 426†	NA	NA
Finch et al., 2006 (11)	HR = 0.20 (0.07 to 0.58), N = 1828	NA	NA	NA	NA	NA
Chang-Claude et al., 2007 (14)	NA	NA	NA	HR = 0.56 (0.29 to 1.09), N = 1601	HR = 0.50 (0.24 to 1.04), N = 1187	HR = 0.40 (0.07 to 2.44), N = 414
Kauff et al., 2008 (16)	HR = 0.12 (0.03 to 0.41), N = 792	HR = 0.15 (0.04 to 0.56), N = 498	HR = 0.00,‡ N = 294	HR = 0.53 (0.29 to 0.96), N = 597	HR = 0.61 (0.30 to 1.22), N = 368	HR = 0.28 (0.08 to 0.92), N = 229

* Hazard ratios (HRs), odds ratios (ORs) (with 95% confidence intervals), and sample size (N) are presented. All *P* values are two-sided. NA = not applicable.

† Not included in summary HR estimate because the sample set overlaps with that of other reports. Studies included in the summary estimate were chosen to

85-95% riduzione del rischio di carcinoma dell'ovaio e delle salpingi

50-68% riduzione del rischio di carcinoma mammario

Salpingectomy profilattica ed ovariectomia in un secondo tempo...

..Nel futuro..

Prophylactic Salpingectomy With Delayed Oophorectomy, Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy, and Ovarian Cancer Screening Among BRCA Mutation Carriers

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01907789

Estimated Study Completion Date: **August 2019**

The goal of this clinical research study is to compare ovarian cancer screening, risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO), and prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy (PSDO). The safety of RRSO and PSDO will also be studied

Early Salpingectomy (Tubectomy) With Delayed Oophorectomy to Improve Quality of Life as Alternative for Risk Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 Gene Mutation Carriers

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02321228

Estimated Study Completion Date: **January 2025**

The purpose of this study is to determine whether an innovative preventive strategy, consisting of **early salpingectomy upon completion of childbearing with delayed oophorectomy** beyond current guideline age, improves menopause-related quality of life without significantly increasing ovarian cancer incidence **in comparison to current standard salpingo-oophorectomy in female BRCA1/2 mutation carriers.**

Impatto della ovariectomia bilaterale profilattica sulla **qualità di vita**



- **Sintomi menopausali**
- **Osteoporosi**
- **Rischio cardiovascolare**
- **Sessualità**
- **Qualità di vita**

Sono numerose i problemi e le preoccupazioni riguardo gli effetti dell'**annessiectomia bilaterale profilattica** nelle pazienti con mutazione dei geni
BRCA...

Farmacoprevenzione nelle donne con mutazione BRCA



Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al.

Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis.

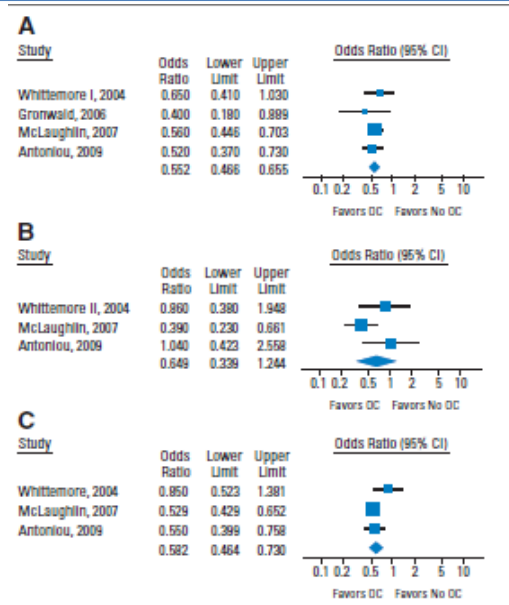
Eur J Cancer 2010;46:2275-84

Nella popolazione ad alto rischio i CO riducono il rischio di cancro ovarico ...

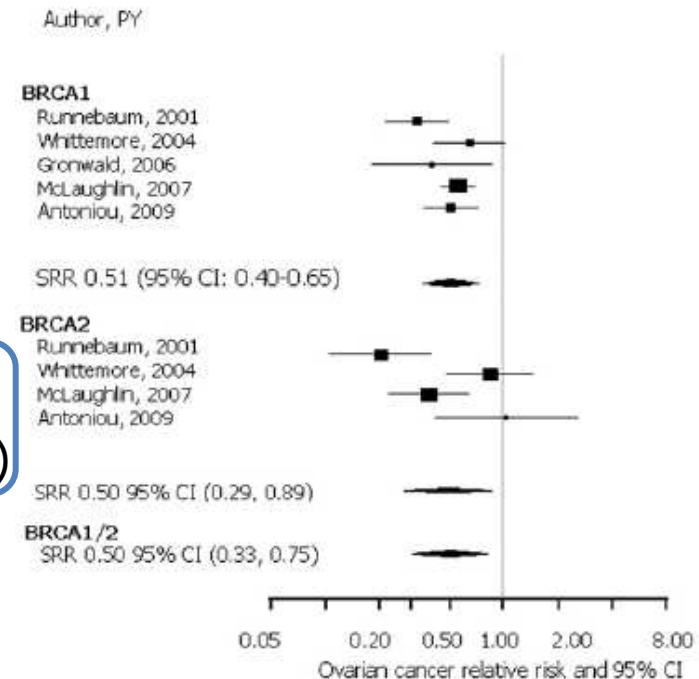
Meta-analisi su 18 studi circa l'associazione tra l'uso di contraccettivi orali e il rischio di carcinoma tra le donne con mutazione dei geni BRCA

Significativa riduzione del rischio di carcinoma ovarico (**RR = 0.50**)

Moorman et al 2013 (meta-analysis):



RR=0.58
(95% CI 0.46-0.73)



clinical practice guidelines

Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v103–v110, 2016
doi:10.1093/annonc/mdw327

Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening[†]

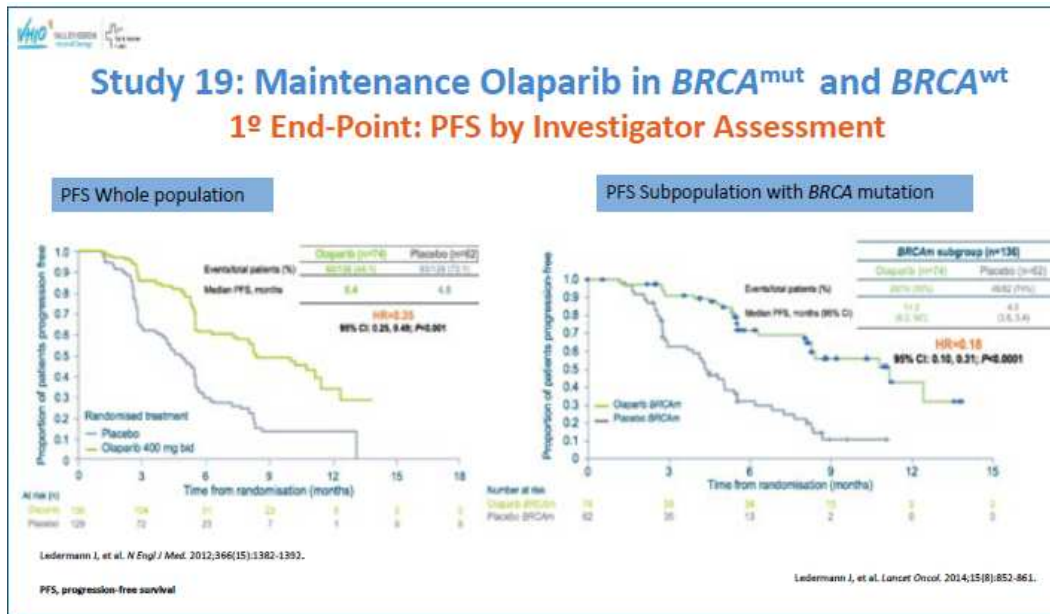
S. Paluch-Shimon¹, F. Cardoso², C. Sessa³, J. Balmana⁴, M. J. Cardoso², F. Gilbert⁵ & E. Senkus⁶,
on behalf of the ESMO Guidelines Committee*



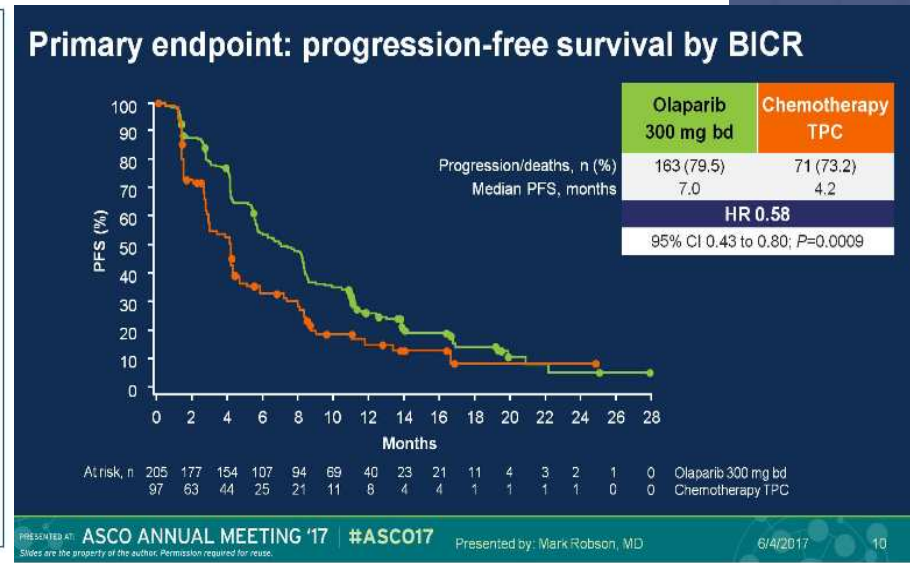
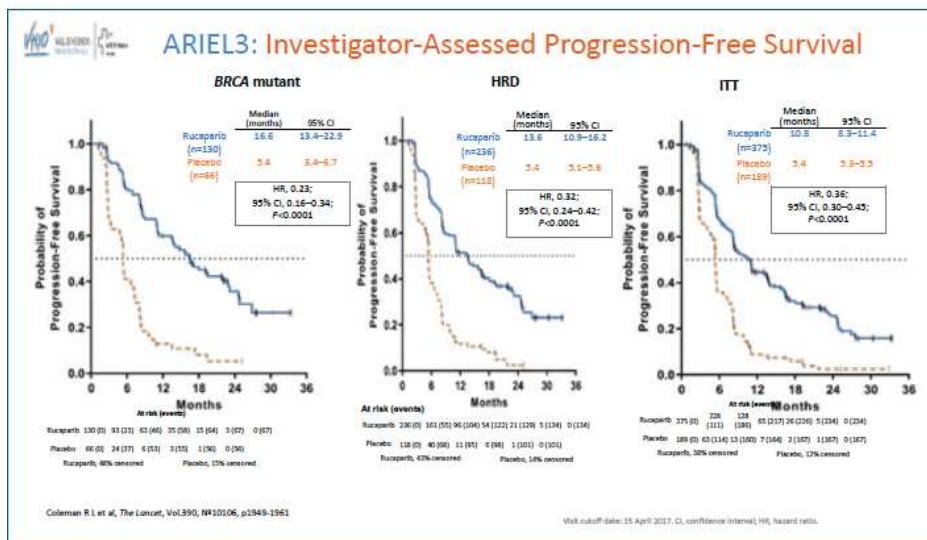
Nelle donne con mutazione dei geni *BRCA1* o *BRCA2* si dovrebbe considerare l'uso dei contraccettivi orali per la riduzione del rischio di carcinoma ovarico

Nelle pazienti con mutazione dei geni *BRCA 1/2* non sembra esservi aumento di rischio di carcinoma mammario con l'uso dei contraccettivi di nuova generazione (dati conflittuali..)

PARP inhibitori nelle pazienti con carcinoma ovarico ...



e mammario ...



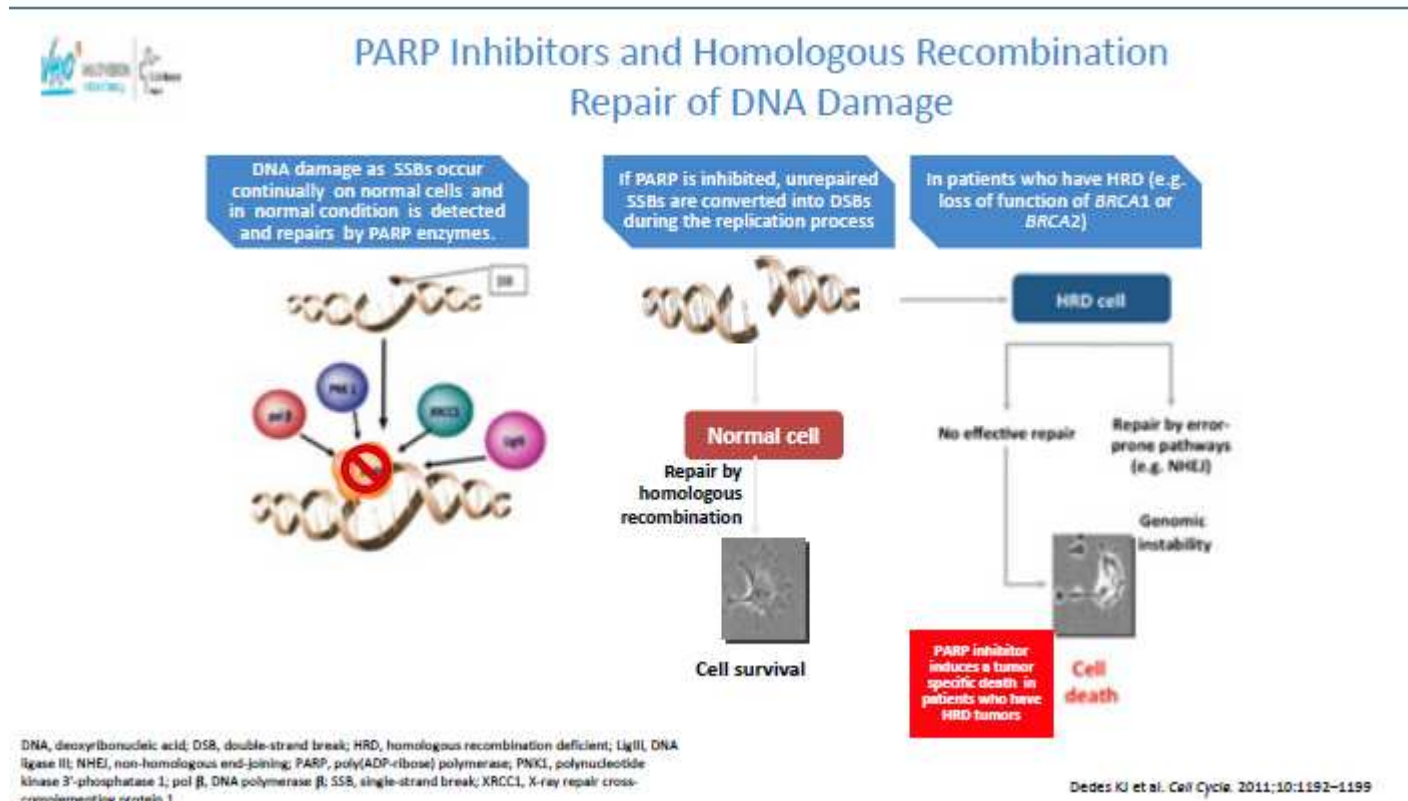


Grazie per l'attenzione!



Gli inibitori di PARP nel carcinoma ovarico: a che punto siamo e dove stiamo andando

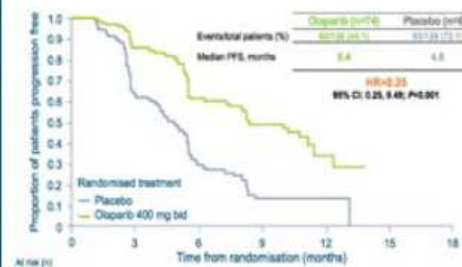
MITO GROUP 2018



Study 19: Maintenance Olaparib in *BRCA*^{mut} and *BRCA*^{wt}

1^o End-Point: PFS by Investigator Assessment

PFS Whole population

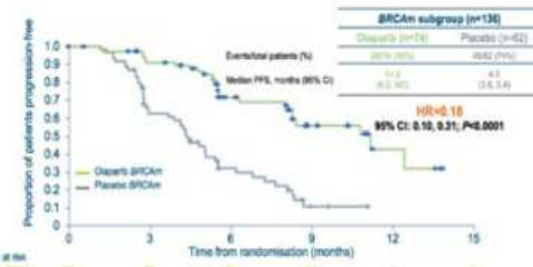


At risk (n)	0	3	6	9	12	15	18
Olaparib	74	74	51	32	8	6	6
Placebo	62	52	23	7	1	1	1

Ledermann J, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1302-1309.

PFS, progression-free survival

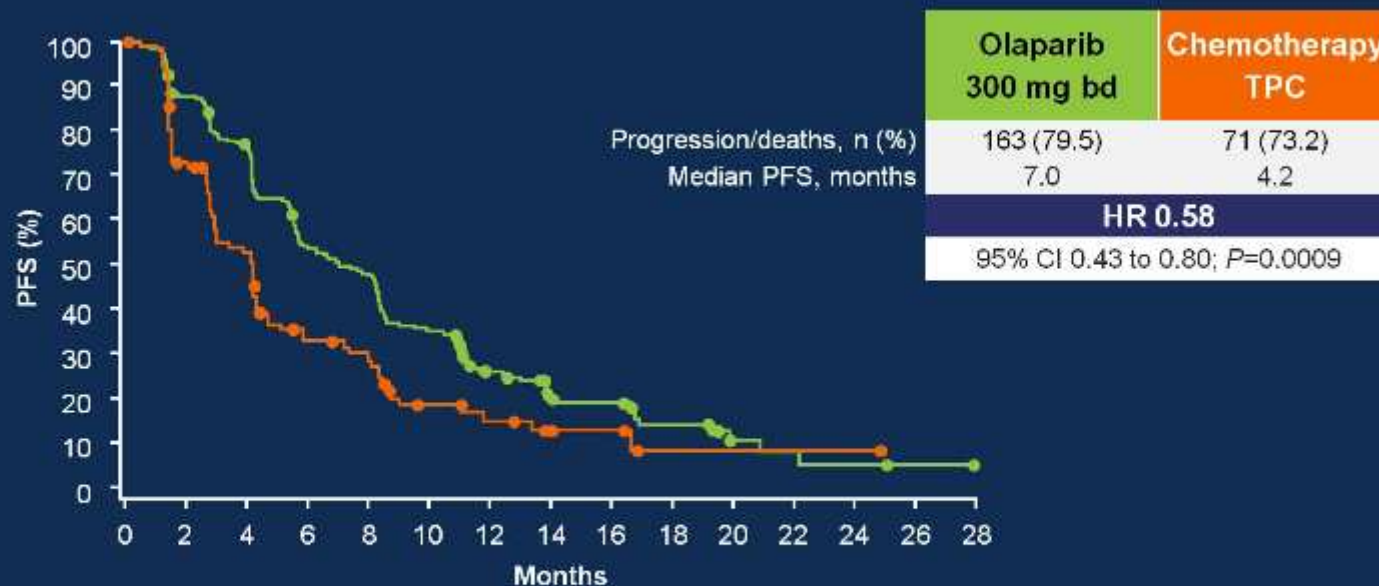
PFS Subpopulation with *BRCA* mutation



At risk (n)	0	3	6	9	12	15
Olaparib BRCAmut	74	54	34	15	5	3
Placebo BRCAmut	62	35	13	2	0	0

Ledermann J, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861.

Primary endpoint: progression-free survival by BICR



At risk, n	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	
	205	177	154	107	94	69	40	23	21	11	4	3	2	1	0	Olaparib 300 mg bd
	97	63	44	25	21	11	8	4	4	1	1	1	1	0	0	Chemotherapy TPC

La terapia ormonale sostitutiva (TOS) dopo annessiectomia bilaterale profilattica nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA



VOLUME 23 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: The PROSE Study Group

Timothy R. Rebbeck, Tara Friebe, Theresa Wagner, Henry T. Lynch, Judy E. Garber, Mary B. Daly, Claudine Isaacs, Olufunmilayo I. Olopade, Susan L. Neuhausen, Laura van 't Veer, Rosalind Eeles, D. Gareth Evans, Gail Tomlinson, Ellen Matloff, Steven A. Narod, Andrea Eisen, Susan Domchek, Katrina Armstrong, and Barbara L. Weber

Table 3. Breast Cancer Risk Reduction After BPO Stratified by Postsurgical HRT Use

Variable		No.	Total Sample		No.	BPO Before Age 50	
			HR	95% CI*		HR	95% CI*
No surgery	No HRT	286	1.0	—	286	1.0	—
BPO	No HRT	62	0.38	0.09 to 1.59	50	0.59	0.14 to 2.52
BPO	Any HRT	93	0.37	0.14 to 0.96	89	0.30	0.11 to 0.85
BPO	E2 only	50	0.44	0.12 to 1.61	50	0.44	0.12 to 1.61
BPO	PROG ± E2	34	0.43	0.07 to 2.68	34	0.43	0.07 to 2.68

Abbreviations: BPO, bilateral prophylactic oophorectomy; HRT, hormone replacement therapy; HR, hazard ratio; E2, estrogen; PROG, progesterone.

*Adjusted for birth year, *BRCA1* versus *BRCA2*, center of ascertainment, and parity.

Nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA1/2, l'uso della TOS per un breve periodo non sembra compromettere l'effetto protettivo della chirurgia profilattica sul rischio di sviluppare carcinoma mammario

RACCOMANDAZIONI NICE 2015

- ◉ Nelle **donne sane** con **mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2** o con *anamnesi familiare positiva per carcinoma mammario* che hanno effettuato la salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica, andrebbe proposta:
 - **TOS a base di estrogeni e progestinici se donne non isterectomizzate**
 - **TOS a base di soli estrogeni se donne isterectomizzate**fino ai 50 anni circa (epoca della fisiologica menopausa)

NCCN 2018

- ◉ La TOS effettuata per un breve periodo nelle donne sottoposte ad intervento chirurgico di salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica non compromette la riduzione del rischio di carcinoma mammario apportata dalla chirurgia.
- ◉ In ragione della limitata letteratura esistente, nelle pazienti con mutazioni genetiche andrebbe riservata una maggiore cautela nell'uso della TOS.

Nelle donne che assumono **tamoxifene o raloxifene** per la prevenzione dell'osteoporosi o per la riduzione del rischio di carcinoma mammario, la TOS non andrebbe prescritta. Esistono solo pochi dati circa il profilo di sicurezza nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2

Future Screening Strategies

Longitudinal biomarker screening algorithms



..ONGOING..

A Randomized Controlled Trial Using Novel Markers to Predict Malignancy in Elevated-Risk Women

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01121640

Estimated Study Completion Date: **June 2018**

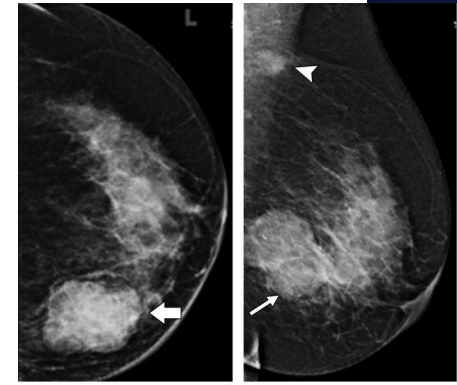
A- CA125 every screen, HE4 at confirmatory screen.

B- CA125 and HE4 at every screen.

If confirmatory test results are higher than expected, a transvaginal ultrasound will be performed.

Sorveglianza per il carcinoma mammario

■ **BRCA-associated Cancers: Role of ■ Imaging in Screening, Diagnosis, ■ and Management¹** **Mammografia**



L'incidenza di **cancri intervallo** in pazienti BRCA mutate che si sottopongono solo a mammografia annuale **è elevata**

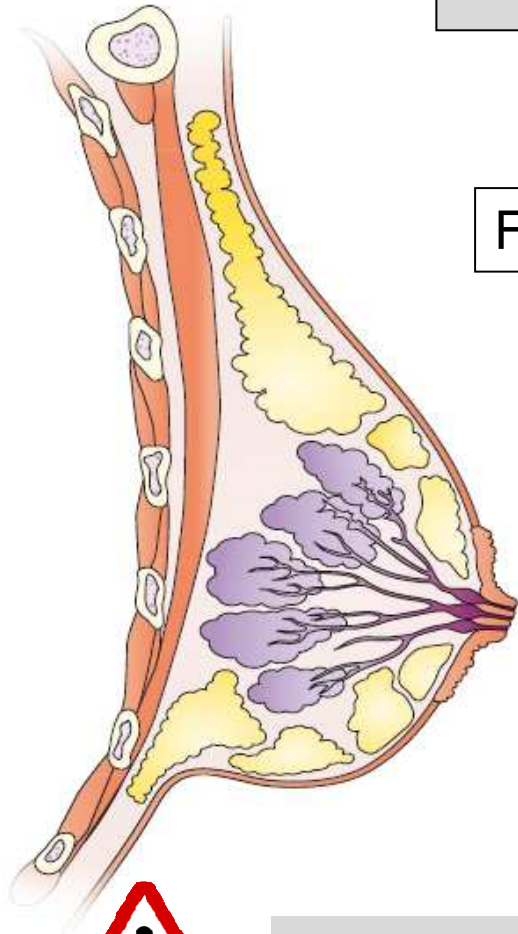
La **sensibilità della mammografia** nel riscontro di carcinoma mammario in pazienti BRCA mutate è del 30% circa, molto **più bassa** rispetto alla popolazione generale.

La sensibilità ridotta della mammografia in questo gruppo di pazienti è multifattoriale:

- I tumori associati a mutazione BRCA hanno un **elevato tasso di crescita**
- Le pazienti con mutazione BRCA sono **più giovani alla diagnosi** rispetto alla popolazione generale e quindi hanno un **tessuto mammario più denso**
- *I tumori associati a mutazione BRCA frequentemente hanno caratteristiche che si vedono comunemente in lesioni benigne e che possono portare a risultati falsi negativi.*

Chemioprevenzione del Carcinoma Mammario

OPZIONI PREVENTIVE



TAMOXIFEN

LASOFOXIFENE

RALOXIFENE

ARZOXIFENE

FENRETINIDE

BIPHOSPHONATE

COX-2 INHIBITORS

METFORMIN

ANASTROZOLE

EXEMESTANE

LAPATINIB

STATINS

Jack Cuzick, British Journal of Cancer (2018)



Tra le pazienti ad alto rischio: solo poche donne con mutazione dei geni **BRCA1/2** sono state incluse nei trial di chemioprevenzione

Donne con mutazione dei geni BRCA 1/2



Tutti i farmaci sono stati studiati nelle **donne ad «alto rischio»** ma è **piccolo il numero di pazienti arruolate con mutazione dei geni *BRCA1/2***.

NASBP-P1 trial

→ **solo 19 donne** con mutazione dei geni **BRCA1/2** hanno ricevuto tamoxifene

TAMOXIFENE - in **BRCA2**: riduzione pari al **62%** (simile ai tumori ER+)
- in **BRCA1**: no riduzione

Il tamoxifene potrebbe essere potenzialmente efficace nella riduzione del rischio quando BRCA2 è alterato, ma non nei casi BRCA1.

Royal Marsden Trial

→ Analisi retrospettiva dei geni **BRCA1 and BRCA2** nelle donne che hanno sviluppato carcinoma mammario dopo chemioprevenzione a base di tamoxifene.

Disponibile un numero insufficiente di casi per determinare l'efficacia del tamoxifene nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA.

Donne con mutazione dei geni BRCA



..in futuro..

Prevenzione del carcinoma mammario mediante l'uso di **Letrozolo** nelle donne in post-menopausa con mutazione dei geni BRCA1/2 (LIBER) trial

ClinicalTrials.gov Identifier:: NCT00673335
Estimated Study Completion Date: **February 2022**

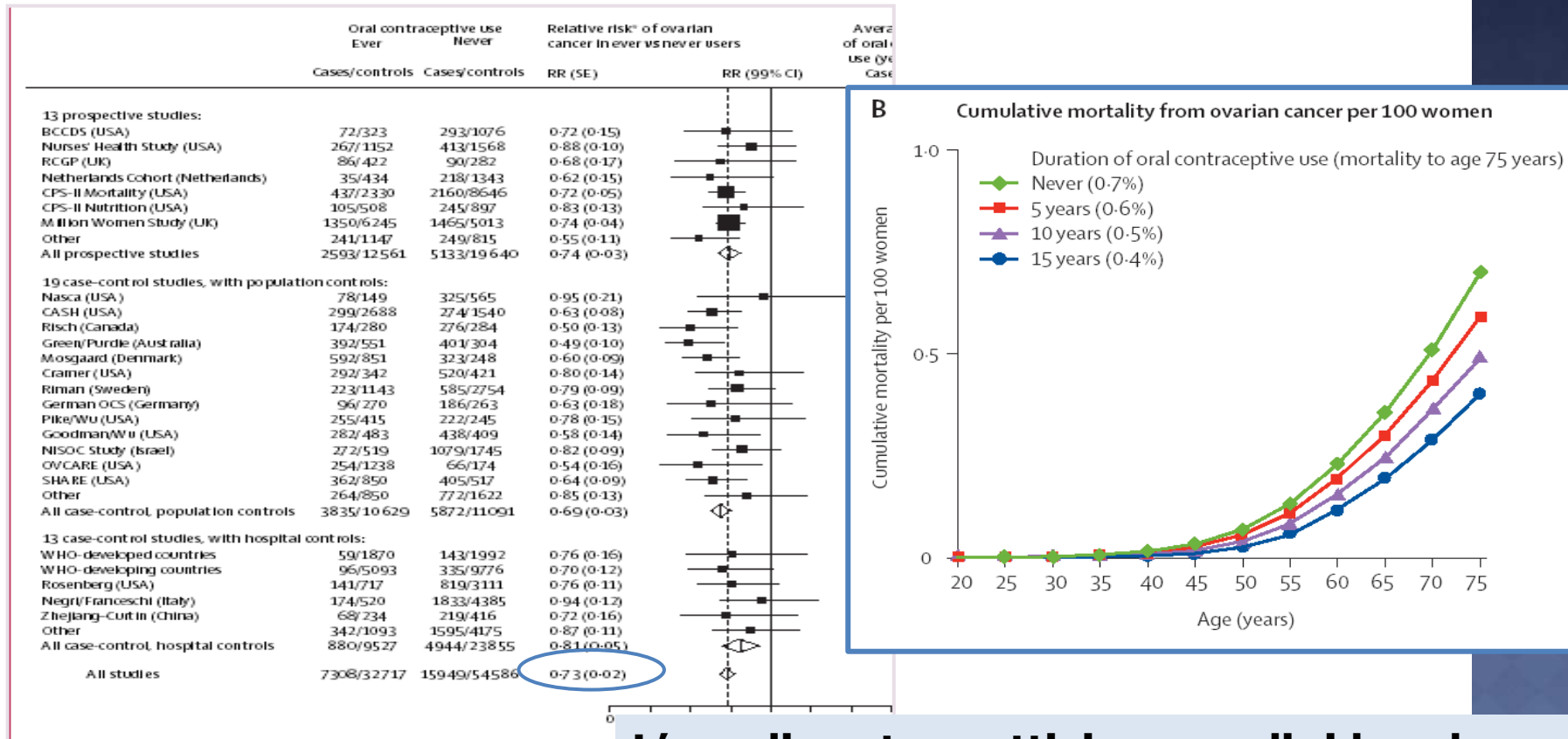
In corso arruolamento di donne in post-menopausa con mutazione dei geni **BRCA1/2 (letrozolo o placebo)**

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*

Lancet 2008

Nella popolazione generale



RR = 0.73
95%CI [0.70-0.76]

L'uso di contraccettivi ormonali riduce la mortalità da carcinoma ovarico.

Ogni 5000 donne trattate per anno, si previene 1 decesso dovuto a carcinoma ovarico.

Timing ideale per la **salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica**



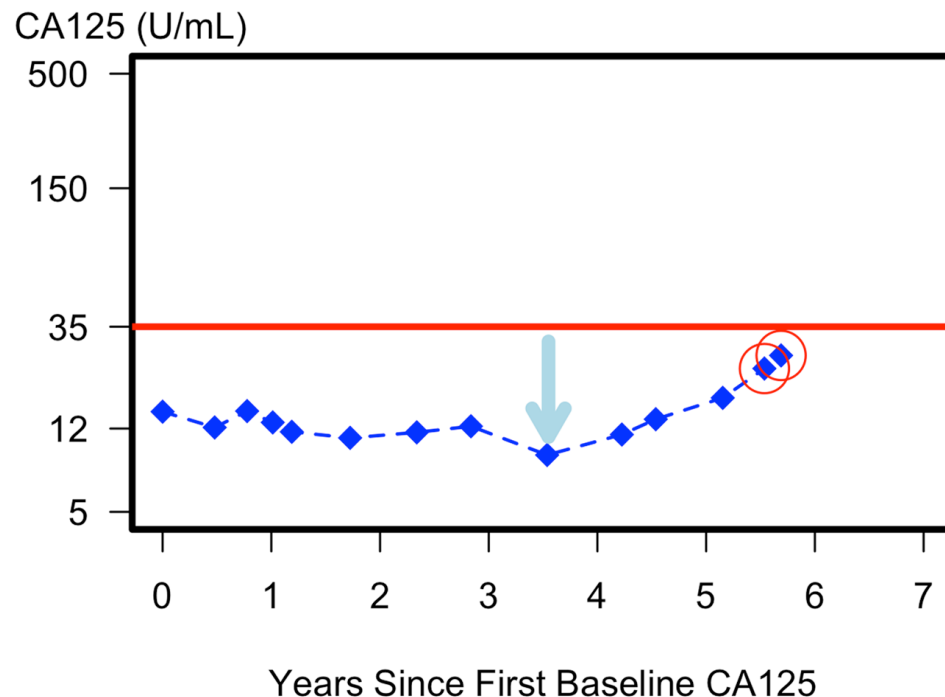
- Difficile da definire l'età ottimale per la chirurgia
- Nelle pazienti BRCA1/2, l'età media alla diagnosi di carcinoma ovarico è di **50.8 anni**
- Ad oggi, le linee guida per la riduzione del rischio di carcinoma ovarico raccomandano la salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica al completamento del piano familiare o tra i **35 e i 40 anni**

Nelle pazienti con mutazione del gene **BRCA1: solitamente a partire dai 35 anni ed entro i 40 anni** (rischio di carcinoma ovarico sotto i 40 anni: 2%)

Nelle pazienti con mutazione del gene **BRCA2: solitamente entro i 45 anni** (rischio cumulativo di carcinoma ovarico sotto i 50 anni: 0-1%).

Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk – Combined Results from Two Screening Trials

Steven J. Skates, Clin Cancer Res. 2017



3,692 donne ad alto rischio
Dosaggio sierico di Ca 125 mensile, valutato utilizzando un **algoritmo** per il rischio di cancro ovarico (ROCA): se livelli sierici alterati → **ecografia transvaginale**

19 carcinomi sono stati identificati durante la sorveglianza. Di questi, **metà sono stati diagnosticati in stadio precoce** (I or II) e il **50%** attraverso l'algoritmo ROCA **prima che il CA 125 superasse le 35 units/mL.**

Future Strategie di Screening

- Nuovi test diagnostici simili ad esame citologico cervicale



Numerosi studi stanno analizzando i campioni citologici di liquido vaginale/endocervicale per l'identificazione del DNA tumorale. Sono inclusi nelle analisi anche i campioni cervicali, tamponi vaginali, e campioni di lavaggi uterini.

..nel futuro..

Advanced Methods for Cancer Detection by Vaginal Screening (ADVISE): A Pilot Study of Using **Vaginal Cell Sampling for Ovarian or Endometrial Cancer Detection**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02622776

Estimated Study Completion Date: **December 2018**

development of an new assay that may be further tested as a **screening method** for ovarian and endometrial **cancers**

Identification of Novel Biomarkers for Early Detection of Ovarian Cancer in High-risk and Normal-risk Populations Using **Uterine Lavage**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02622776

Estimated Study Completion Date: **December 2022**

identify novel **early-stage disease biomarkers** using liquid biopsies obtained through **uterine lavage**