

Carcinoma ovarico avanzato: quali novità per il 2015?

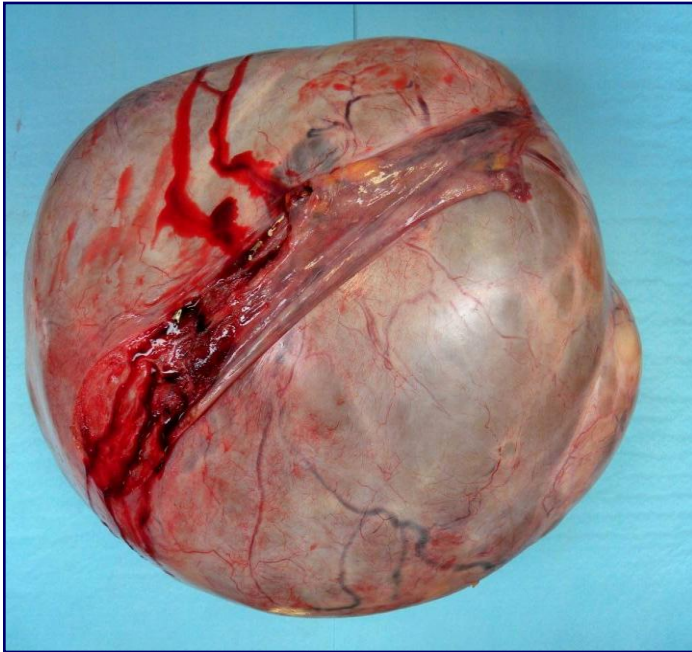
Ruolo della biologia molecolare nel carcinoma ovarico

Anna Pesci

Ospedale SC Don Calabria, Negrar

anna.pesci@sacrocuore.it

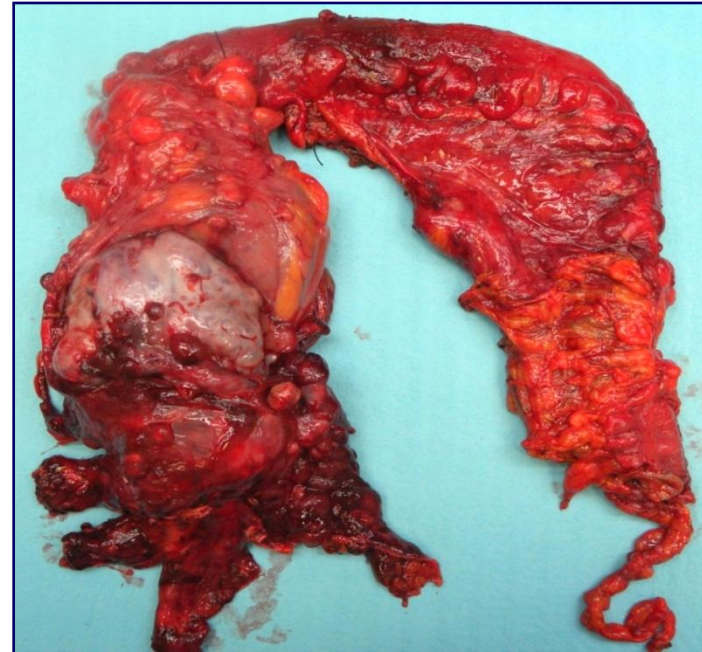
TIPO I



Basso stadio
Lenta crescita
Precursori definiti

STABILITA' GENETICA

TIPO II



Stadio avanzato
Crescita esplosiva

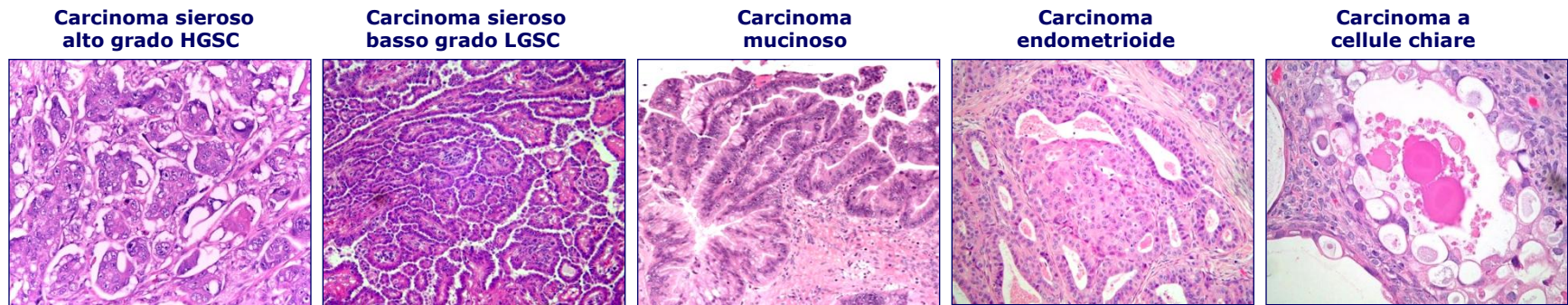
CAOS GENETICO

Raggruppare in tipo I e II limita la comprensione biologica di queste neoplasie

Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features

Jaime Prat

Virchows Arch (2012) 460:237–249



	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Risk factors	<i>BRCA1/2</i>	?	?	HNPCC ^a	?
Precursor lesions	Tubal intraepithelial carcinoma	Serous borderline tumor	Cystadenoma/borderline tumor?	Atypical endometriosis	Atypical endometriosis
Pattern of spread	Very early transcoelomic spread	Transcoelomic spread	Usually confined to ovary	Usually confined to pelvis	Usually confined to pelvis
Molecular abnormalities	<i>BRCA, p53</i>	<i>BRAF, KRAS</i>	<i>KRAS, HER2</i>	<i>PTEN, ARIDIA</i>	<i>HNF1, ARIDIA</i>
Chemosensitivity	High	Intermediate	Low	High	Low
Prognosis	Poor	Intermediate	Favorable	Favorable	Intermediate

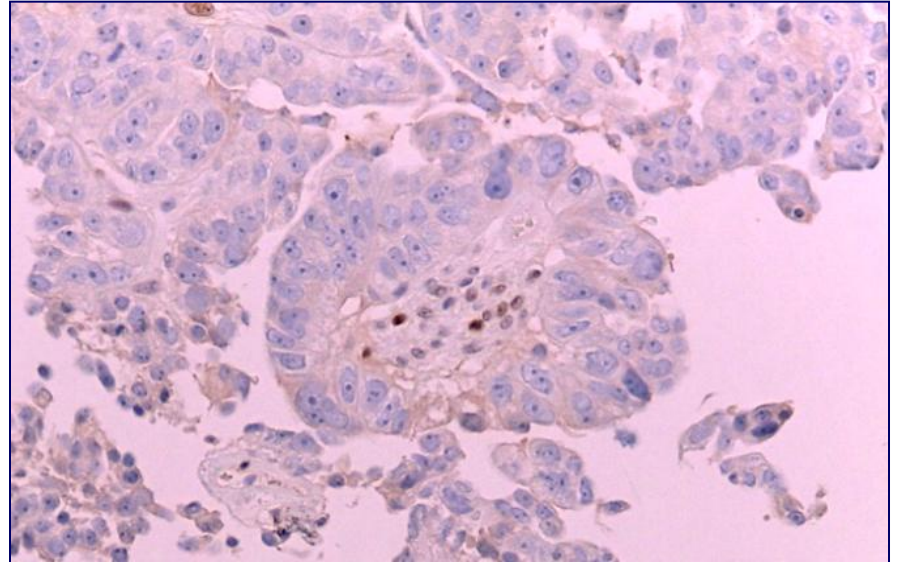
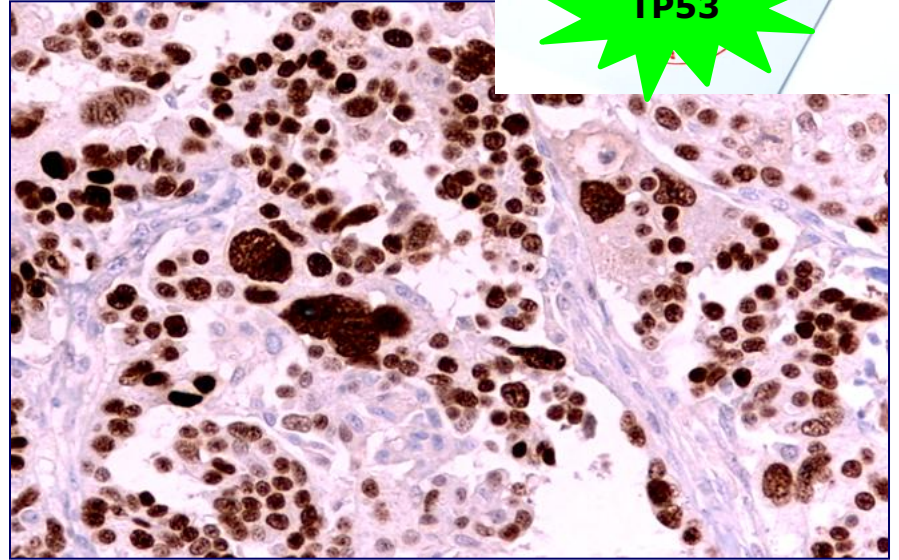
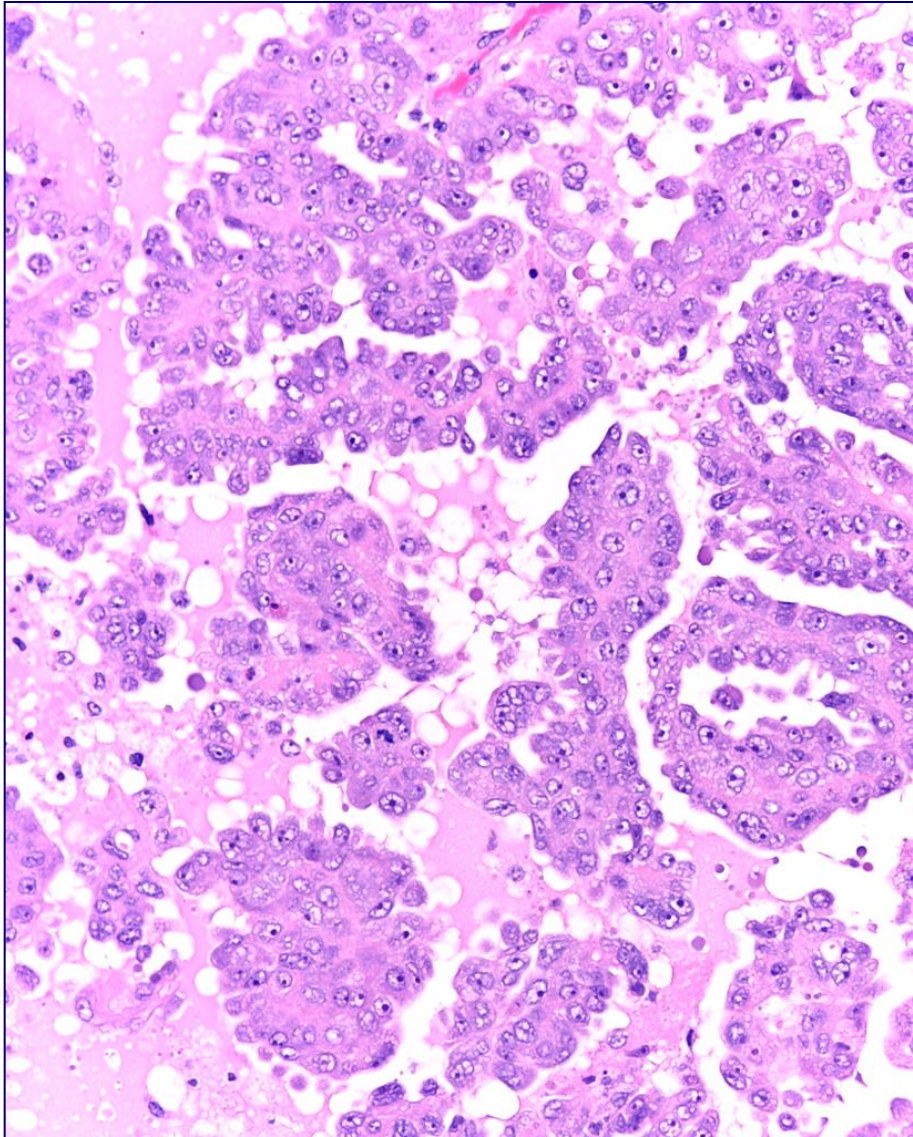
HGSC, high-grade serous carcinoma; LGSC, low-grade serous carcinoma; MC, mucinous carcinoma; EC, endometrioid carcinoma; CCC, clear-cell carcinoma.

^aHereditary nonpolyposis colorectal carcinoma.

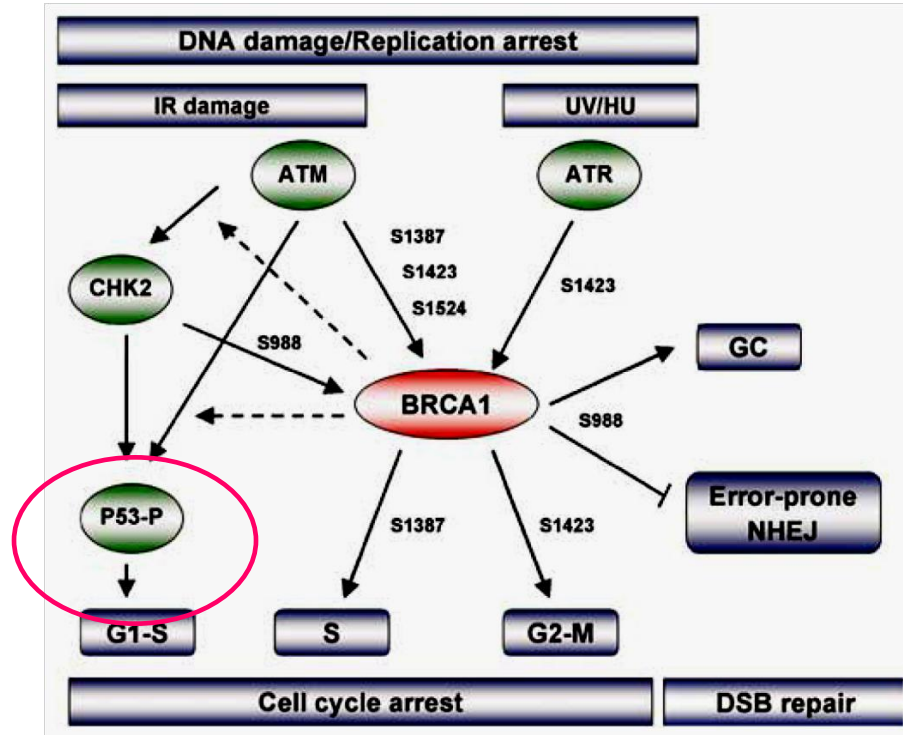
P53 "timbro" molecolare di HGSC



TP53



Gene chiave nel meccanismo di riparazione del DNA attraverso un pathway altamente conservato (HR)



Perdita di funzione di p53 e mutazione di BRCA1/2 implicati in tumorigenesi

A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

SCIENCE • VOL. 266 • 7 OCTOBER 1994

- *Gene soppressore tumorale cromosoma 17q codifica per proteina implicata nel controllo dei meccanismi di riparazione del DNA;*
- *Il singolo allele mutato ereditato predispone al cancro mentre la perdita/inattivazione del secondo allele porta alla progressione tumorale (two hits theory).*

- ***E' stimato che almeno il 15% dei carcinomi sierosi di alto grado si sviluppano in donne con mutazione germinale di BRCA1/2;***
- ***35% dei carcinomi sierosi acquisiscono difetti nei meccanismi di HR attraverso metilazione o mutazione somatica di BRCA1/2 o mutazione di altri geni implicati in HR;***
- ***Mutazione di BRCA1/2 è legata ad istotipo sieroso***

Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers

Nicholas Turner, Andrew Tutt and Alan Ashworth

VOLUME 4 | OCTOBER 2004

Definisce le caratteristiche fenotipiche che alcuni carcinomi sporadici condividono con i carcinomi BRCA^{mut+} : sensibilità al platino ed *ai PARP inibitori*

**Rischio di malattia
1994**



**Risposta alla terapia
2004**

1. Esiste una morfologia BRCAness??

1.1 BRCAness e mammella

1.2 BRCAness ed ovaio

1. Esiste una morfologia BRCAness??

1.1 BRCAness e mammella

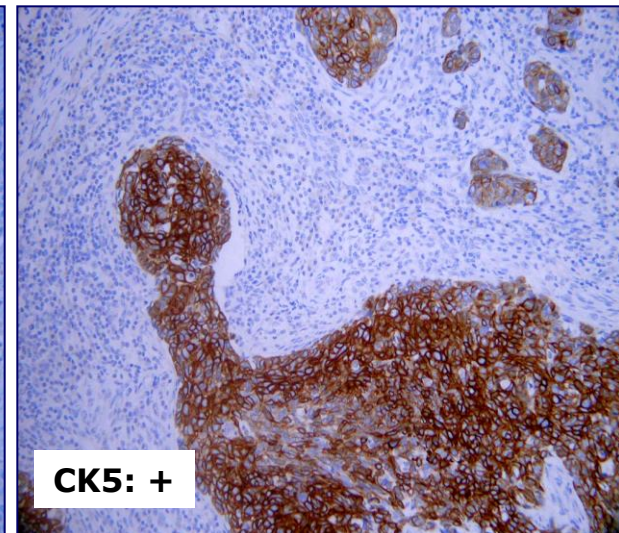
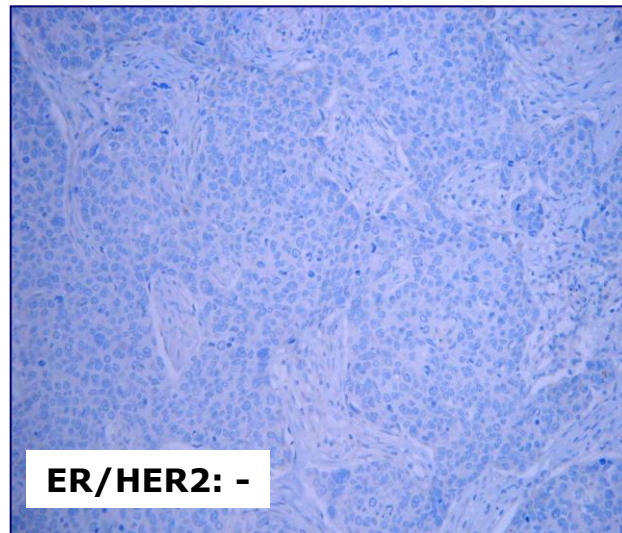
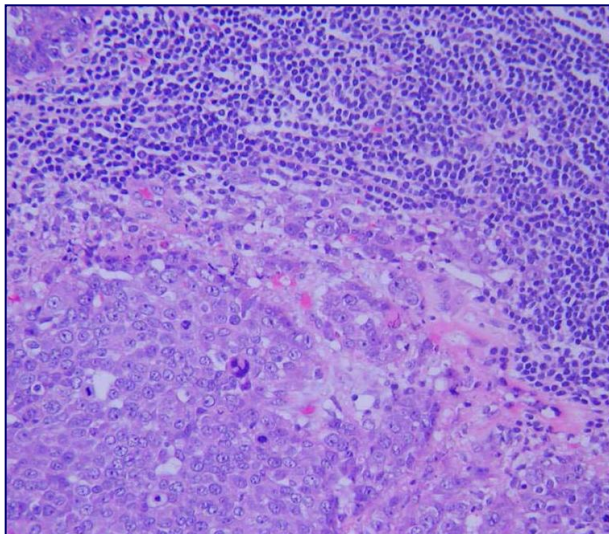
Triple negative/ Basal-like

Carcinomi di alto grado

Infiltrato infiammatorio intratumorale

Elevato indice mitotico

Margini espansivi



1. Esiste una morfologia BRCAness??

1.2 BRCAness ed ovaio

Morphologic patterns associated with *BRCA1* and *BRCA2* genotype in ovarian carcinoma

Robert A Soslow¹, Guangming Han², Kay J Park¹, Karuna Garg¹, Narciso Olvera¹, David R Spriggs³, Noah D Kauff^{3,4} and Douglas A Levine⁵

MODERN PATHOLOGY (2012) 25, 625–636

1. Architettura solida, pseudoendometrioides e transizionale
2. Necrosi
3. Indice mitotico

1. Esiste una morfologia BRCAness??

1.2 BRCAness ed ovaio

Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with *BRCA* deficiency

M Carolina Reyes¹, Angela G Arnold², Noah D Kauff^{2,3,4}, Douglas A Levine^{3,4} and Robert A Soslow^{1,4}

MODERN PATHOLOGY (2014) 27, 1405–1411

Localizzazioni peritoneali a margini espansivi

(architettura simile a triple negative con aspetti medullary-like)

1. Esiste una morfologia BRCAness??

1.2 BRCAness ed ovaio

BRCA1 Immunohistochemistry in a Molecularly Characterized Cohort of Ovarian High-Grade Serous Carcinomas

Karuna Garg, MD, Douglas A. Levine, MD,† Narciso Olvera, BA,† Fanny Dao, BA,†
Maria Bisogna, MS,† Angeles Alvarez Secord, MD,‡ Andrew Berchuck, MD,‡
Ethan Cerami, PhD,§ Nikolaus Schultz, PhD,§ and Robert A. Soslow, MD**

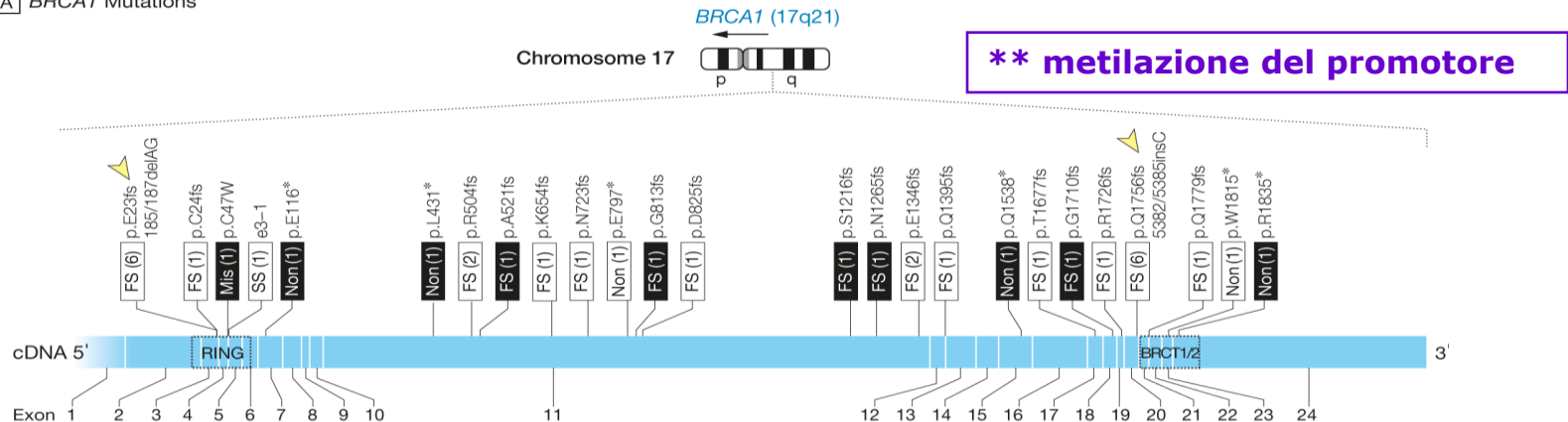
Am J Surg Pathol • Volume 37, Number 1, January 2013

**IMMUNOISTOCHIMICA NON E' DI FACILE INTERPRETAZIONE E NON
PUO' SOSTITUIRE IL DATO MOLECOLARE**

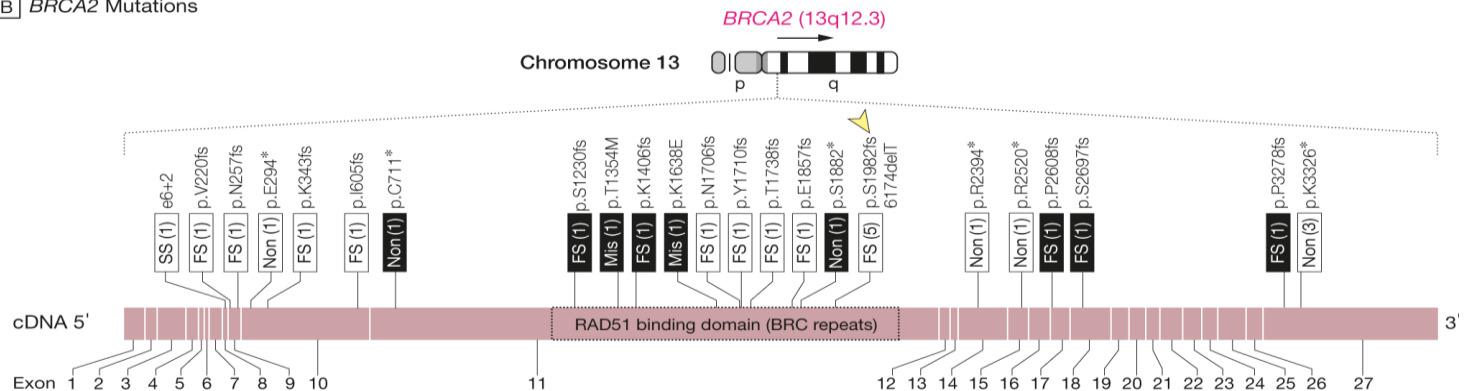
2. Come studiamo BRCA?

Geni molto grandi (BRCA1 5592 bp, BRCA2 10257 bp);
Mancano mutazioni hot spots;
Sequenziamento dell'intero gene con metodica Sanger

A BRCA1 Mutations



B BRCA2 Mutations

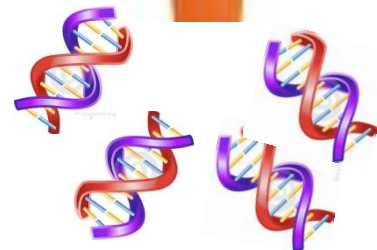


2. Come studiamo BRCA?

Tempo zero



Tempo di attesa lunghi



2.1 Nuove sfide- nuove soluzioni

Nuovi farmaci disponibili:

1. Necessità di verificare lo status di BRCA1/2 in tutte le pazienti con carcinoma sieroso;
2. Studio del BRCA1/2 su materiale in paraffina per mutazione somatiche e/o metilazione del promotore.

Cancer Genome Atlas (TCGA):

Anomalie genetiche comuni tra HGSC di ovaio, endometrio, endometrioidi di alto grado e carcinoma della mammella basal-like.

2.1 Nuove sfide- nuove soluzioni

1. Ridurre i tempi di attesa
2. Acquisire nuove competenze
3. Innovazione tecnologica



Next Generation Sequencing

1. Accurate/sensibili
2. Da materiale in paraffina
3. Risultati in tempi brevi
4. Economicamente sostenibili

2.1 Nuove sfide- nuove soluzioni

Development of a Next-Generation Sequencing Method for *BRCA* Mutation Screening

A Comparison between a High-Throughput and a Benchtop Platform

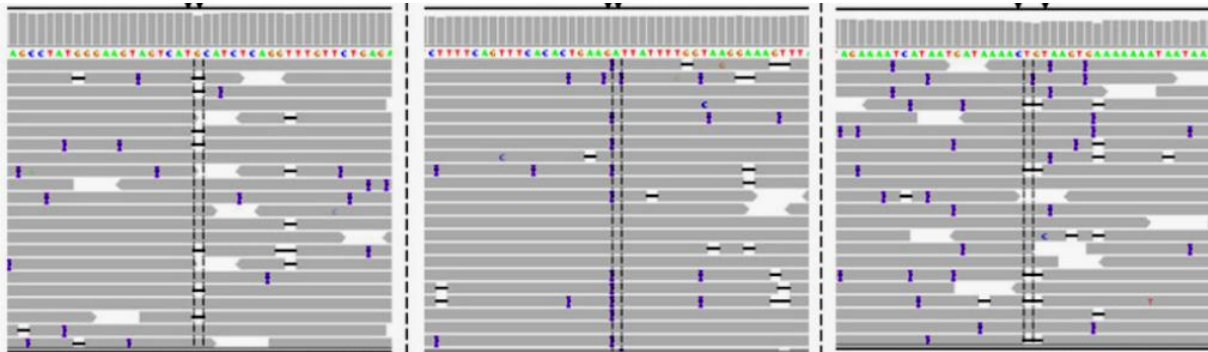
Targeted Resequencing Using NGS 603
JMD November 2012, Vol. 14, No. 6

Next-generation sequencing meets genetic diagnostics: development of a comprehensive workflow for the analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes

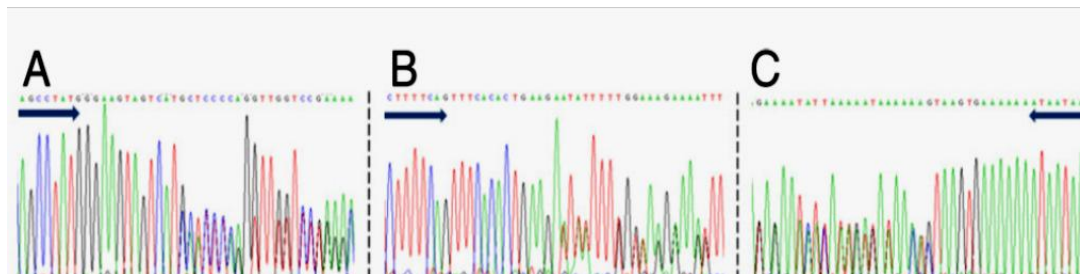
European Journal of Human Genetics (2013) 21, 864–870

2.1 Nuove sfide- nuove soluzioni

NGS



Sanger sequencing



Conclusioni:

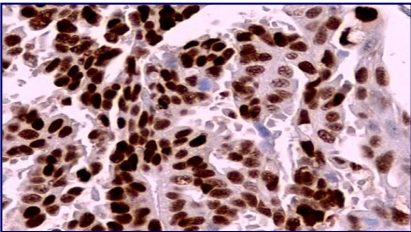
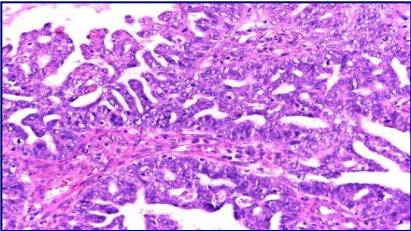
1. La corretta caratterizzazione morfologica ed immunofenotipica delle neoplasie ovariche rappresenta un valore clinico consolidato

2. La tipizzazione molecolare è diventata necessaria sia per lo screening delle neoplasie familiari che per una corretta pianificazione terapeutica

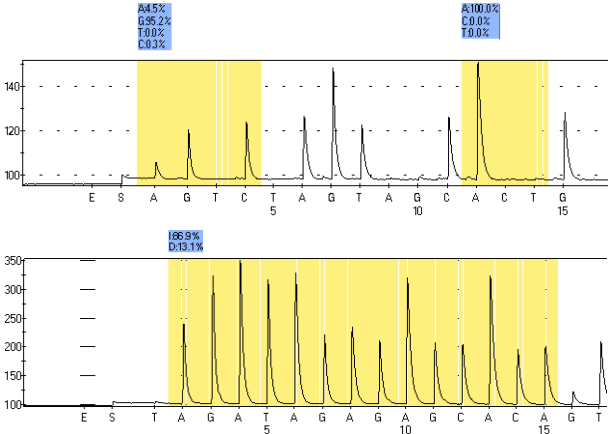
Anatomia Patologica-OSC Negrar



H&E / ICH



RAS family/EGFR



BRCA1/2

