



# XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA

REGGIO EMILIA 21-22 GIUGNO 2019

## **Varianti genetiche nel carcinoma ovarico e loro implicazione clinica**

**Antonio De Leo**

Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale (DIMES)  
Anatomia Patologica

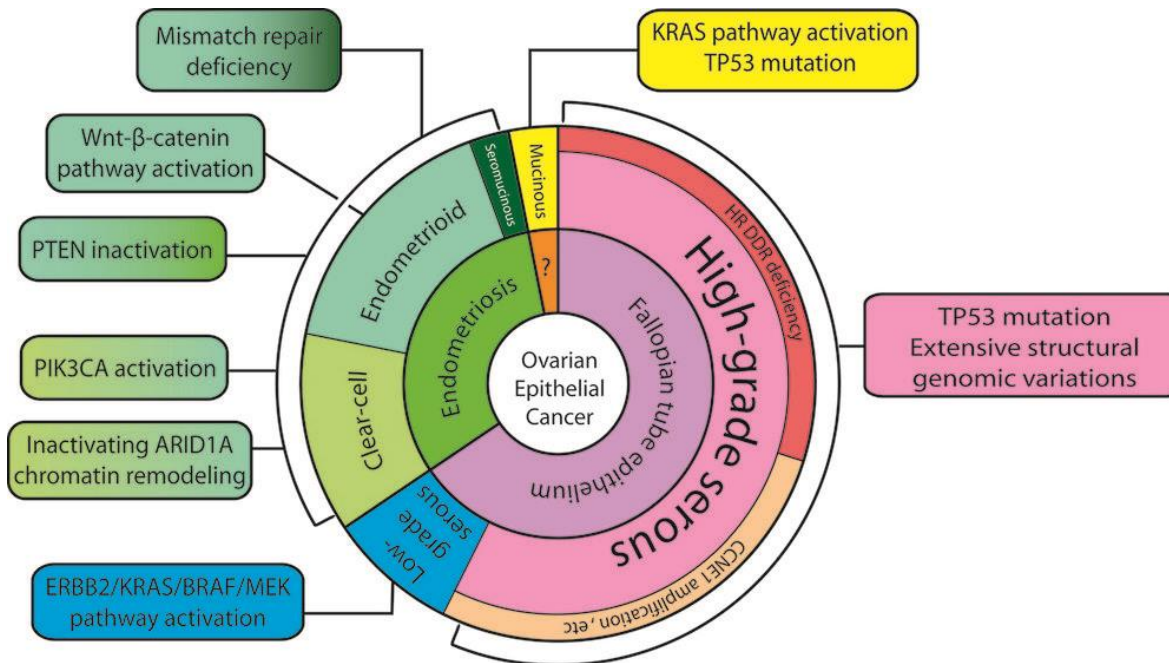
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi  
Bologna



# TUMORI OVARICI EPITELIALI

## GRUPPO ETEROGENEO

ISTOTIPO, PRECURSORI, ALTERAZIONI GENETICO-MOLECOLARI



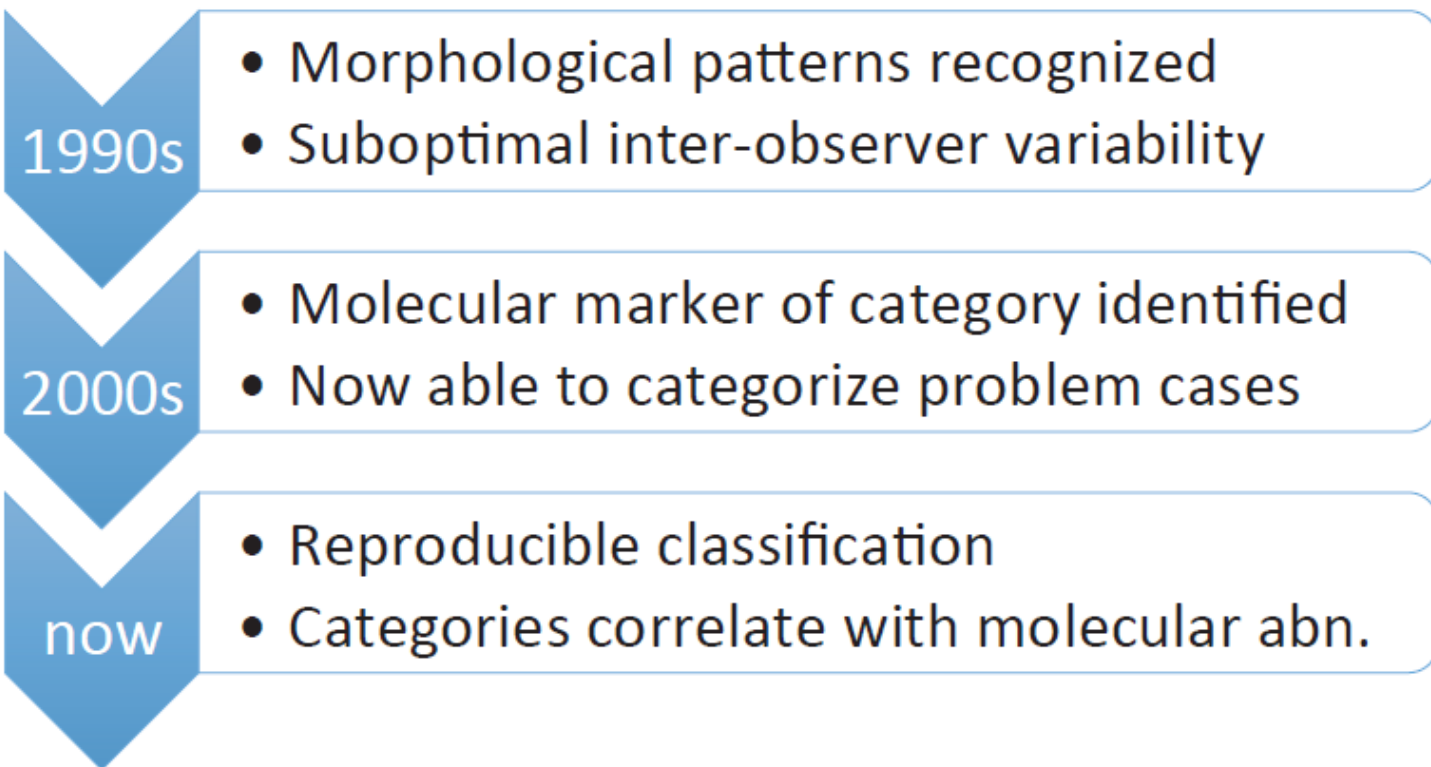
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# EVOLUZIONE DELLA CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI OVARICI



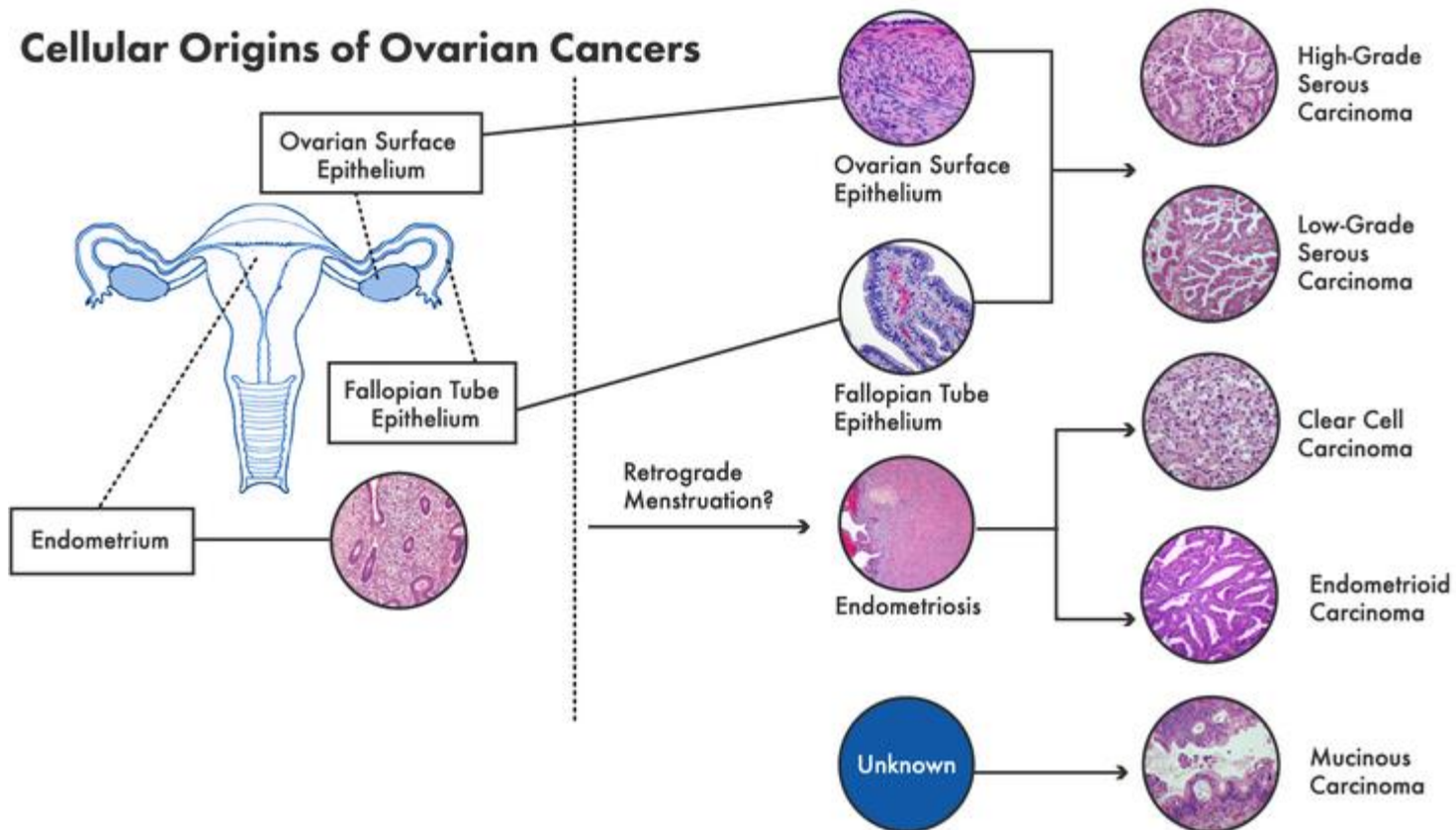
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Origine, storia biologica e clinica diverse



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# CARCINOMI OVARICI

## ETEROGENEITA' E COMPLESSITA'

Entità diverse per:

1. Fattori di rischio e precursori
2. Pattern di crescita e diffusione
3. Alterazioni genetico-molecolari
4. Risposta alla terapia
5. Prognosi

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

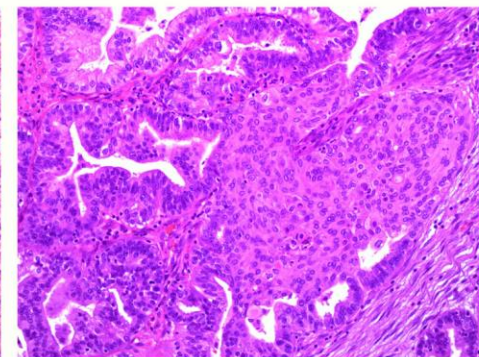
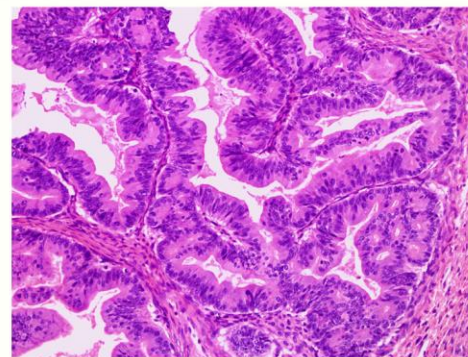
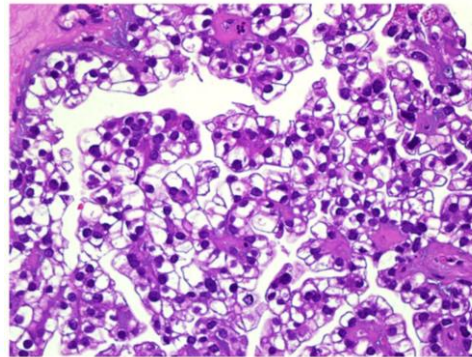
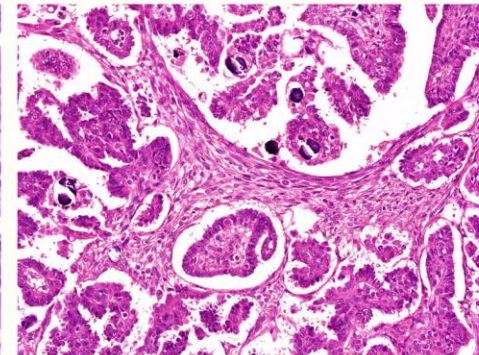
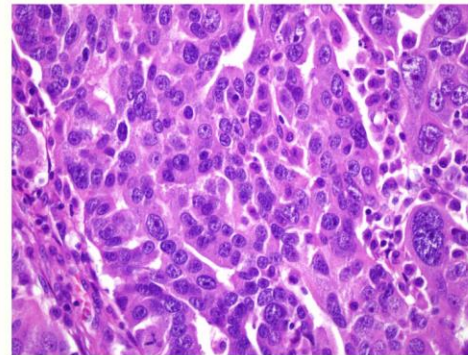
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# SOTTOTIPI MORFOLOGICO- MOLECOLARI

- Ca sieroso di alto grado (70%)
- Ca sieroso di basso grado (<5%)
- Ca cellule chiare (10%)
- Ca endometrioide (10%)
- Ca mucinoso (3%)



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics ☆,☆☆

Jaime Prat MD, PhD, FRCPath<sup>a,\*</sup>, Emanuela D'Angelo MD, PhD<sup>b</sup>,  
 Iñigo Espinosa MD, PhD<sup>a,1</sup>

**Table 1** Main types of ovarian carcinoma

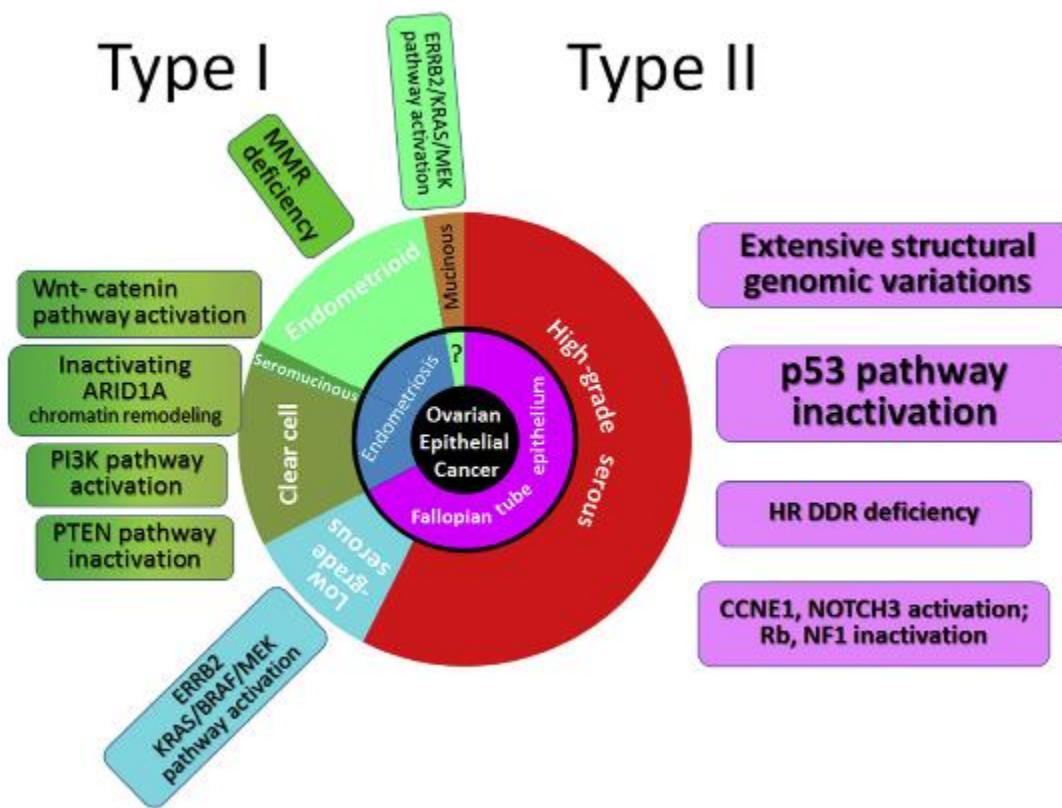
	High-grade serous	Low-grade serous	Mucinous	Endometrioid	Clear cell
Usual stage at diagnosis	Advanced	Early or advanced	Early	Early	Early
Presumed tissue of origin/precursor lesion	Fallopian tube or tubal neometaplasia in inclusions of ovarian surface epithelium	Serous borderline tumor	Adenoma–borderline–carcinoma sequence; teratoma	Endometriosis, adenofibroma	Endometriosis, adenofibroma
Genetic risk	<i>BRCA1/2</i>	?	?	HNPCC	?
Significant molecular abnormalities	<i>TP53</i> and <i>BRCA</i>	<i>B-RAF</i> or <i>K-RAS</i>	<i>K-RAS</i> and <i>ERBB2</i>	<i>PTEN</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>ARID1A</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>K-RAS</i>	HNF-1 $\beta$ , <i>ARID1A</i> , <i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i>
Proliferation	High	Low	Intermediate	Low	Low
Response to primary chemotherapy	80%	26%–28%	15%	?	15%
Prognosis	Poor	Favorable	Favorable	Favorable	Intermediate



# REVIEW

## The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis *Revisited, Revised, and Expanded*

Robert J. Kurman and Ie-Ming Shih



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





# Carcinoma Ovarico & Evoluzione Diagnosi Patologica

1990s

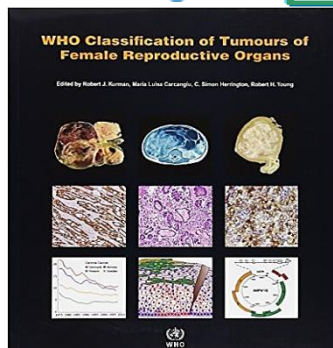
- Morphological patterns recognized
- Suboptimal inter-observer variability

2000s

- Molecular marker of category identified
- Now able to categorize problem cases

now

WHO 2014 classification of tumors of the ovary, fallopian tube and peritoneum: emphasis placed on the importance of histotype diagnosis!



**Diagnosi patologica**  
**«CONDITIO SINE QUA NON»**  
**MANAGEMENT TERAPEUTICO**  
**quanto è RIPRODUCIBILE**



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



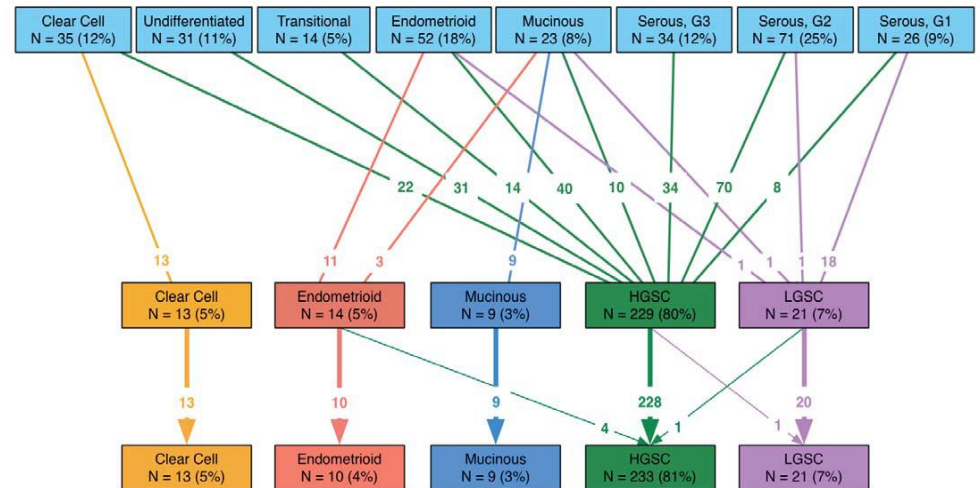
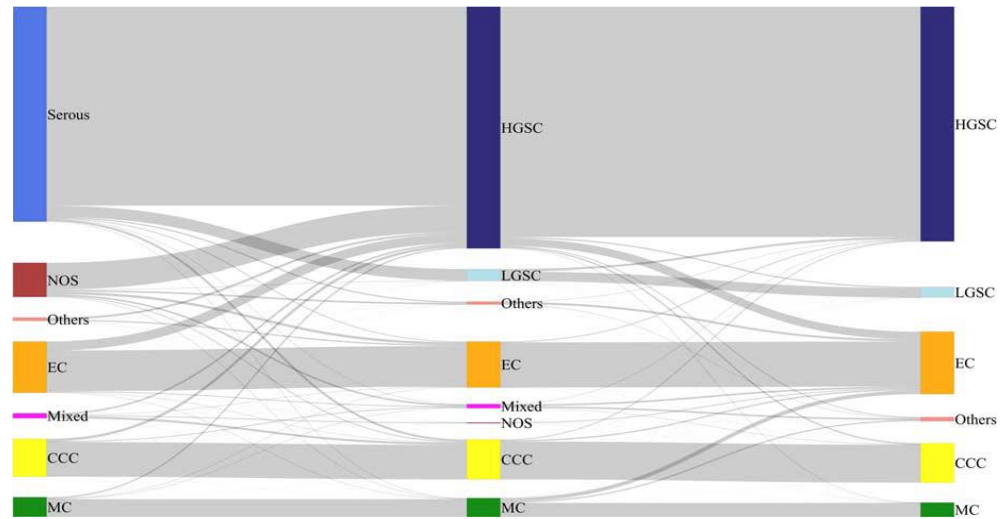
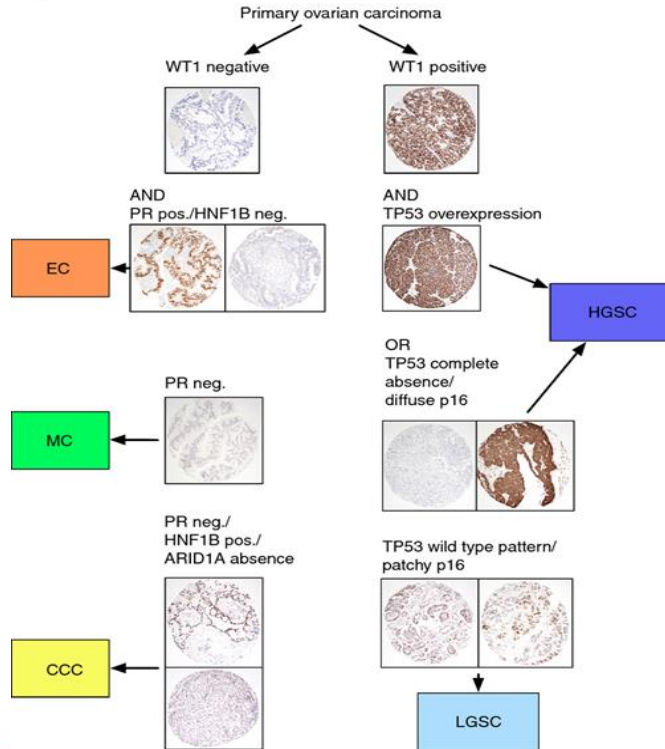
# An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing

Martin Köbel, M.D., Kurosh Rahimi, M.D., Peter F. Rambau, M.D., Christopher Naugler, M.D., Cécile Le Page, Ph.D., Liliane Meunier, M.S., Manon de Laurantaye, M.S., Sandra Lee, M.D., Samuel Leung, M.S., Ellen L. Goode, Ph.D., Susan J. Ramus, Ph.D., Joseph W. Carlson, M.D., Xiaodong Li, M.S., Carol A. Ewanowich, M.D., Linda E. Kelemen, Ph.D., Barbara Vanderhyden, Ph.D., Diane Provencher, M.D., David Huntsman, Ph.D., Cheng-Han Lee, M.D., C. Blake Gilks, M.D., and Anne-Marie Mes Masson, Ph.D.

Original Article

## Ovarian Carcinoma Histotype: Strengths and Limitations of Integrating Morphology With Immunohistochemical Predictions

Martin Köbel, M.D., Li Luo, Ph.D., Xin Grevers, M.Sc., Sandra Lee, M.D., Angela Brooks-Wilson, Ph.D., C. Blake Gilks, M.D., Nhu D. Le, Ph.D., and Linda S. Cook, Ph.D.



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# CARCINOMA SIEROSO

- Carcinoma sieroso di basso grado e il carcinoma sieroso di alto grado sono tumori e malattie diverse
- Il carcinoma sieroso di basso grado è associato nel 60-80% dei casi tumore borderline, non correlato a alterazioni di TP53 e BRCA, ma a mutazioni di K-RAS and B-RAF
- Il carcinoma sieroso di alto grado non è associato a tumore borderline e ha tipicamente mutazioni di TP53 e alterazioni del BRCA

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# CARCINOMA SIEROSO DI ALTO GRADO

- Istotipo più comune
- Stadio avanzato (80%)
- Raramente limitati all'ovaio (<10%)
- Bilaterale
- Le dimensioni sono solitamente inferiori a quelle degli altri istotipi di carcinoma ovarico
- La estensione della malattia extraovarica è solitamente maggiore, con esteso interessamento del tessuto omentale

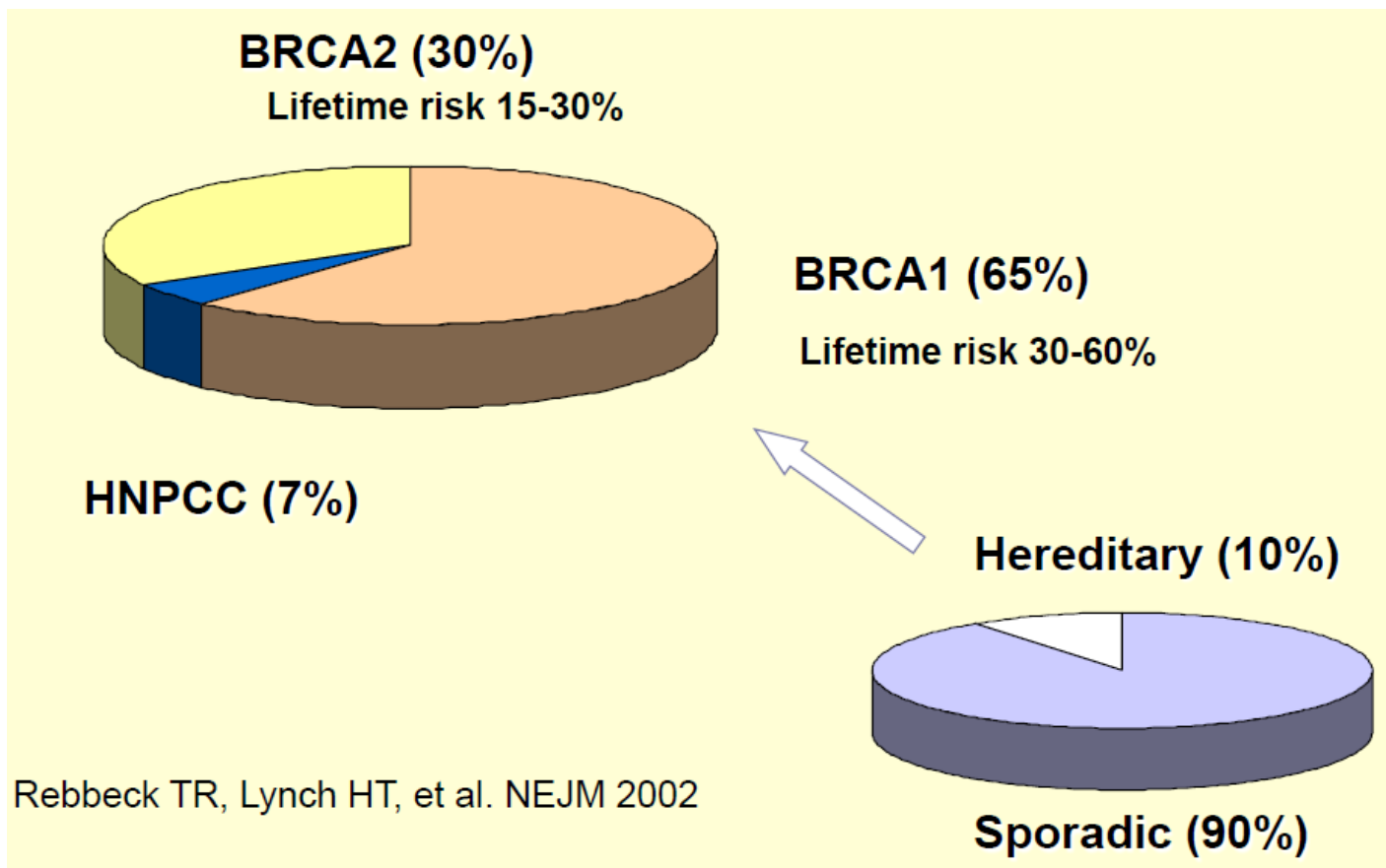
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# EZIOLOGIA E FATTORI GENETICI EREDITARI



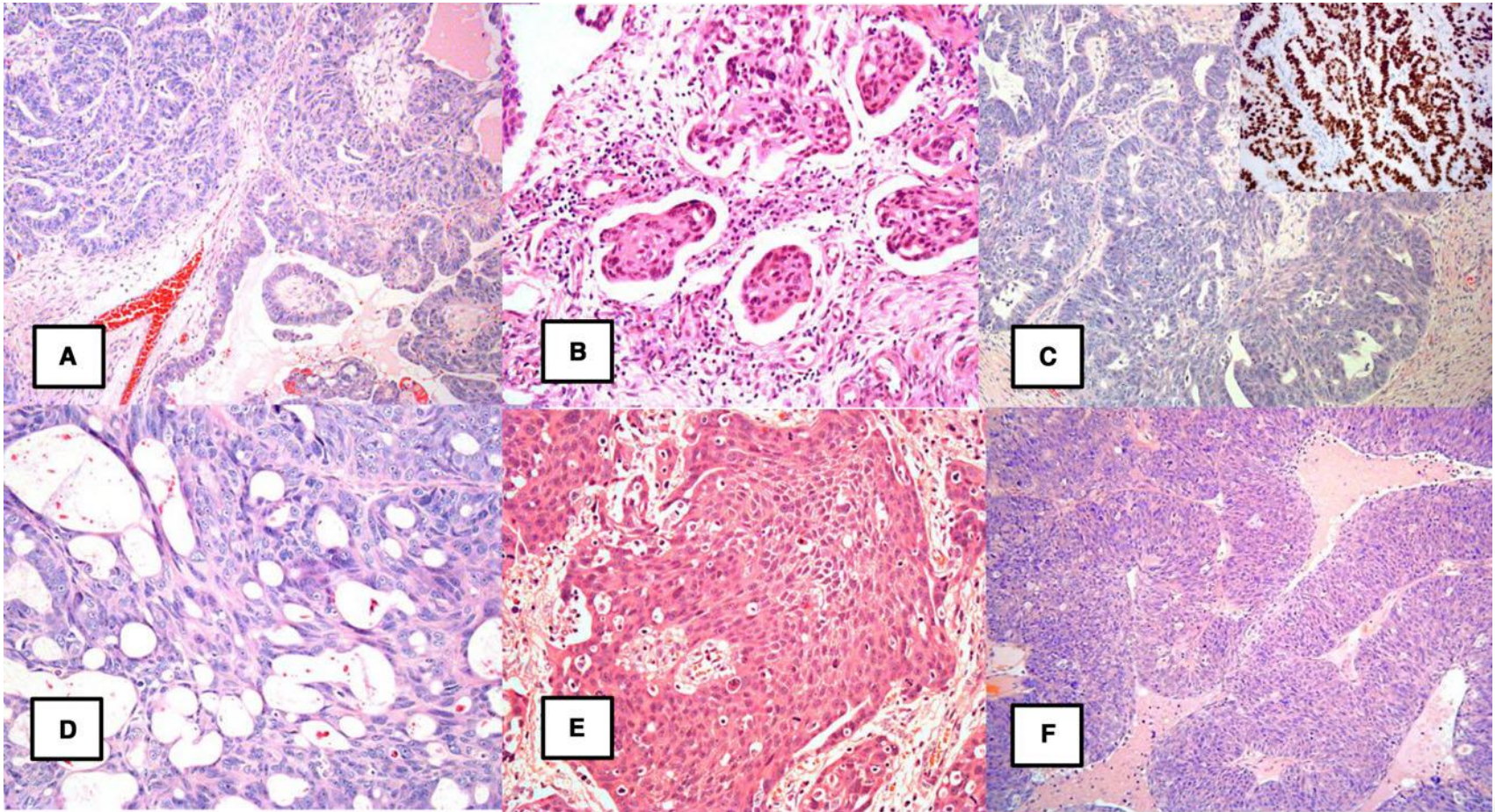
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# MORFOLOGIA



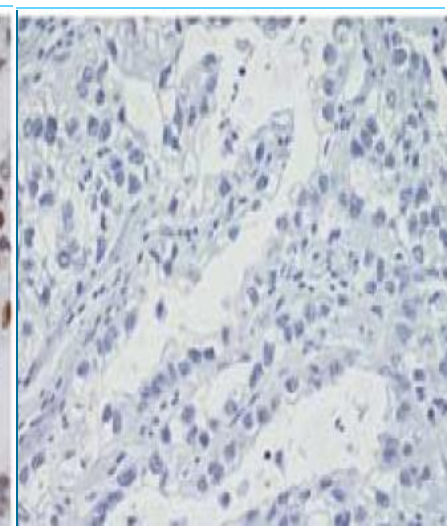
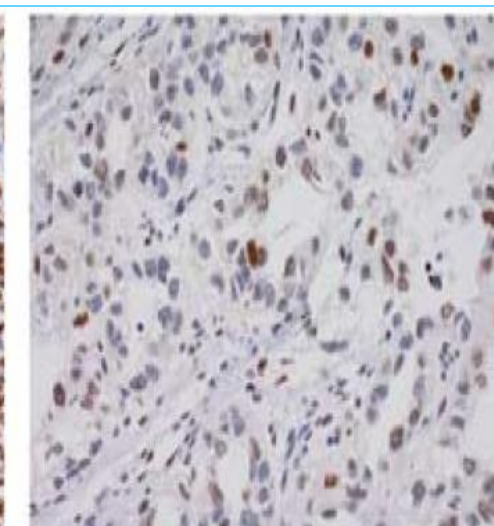
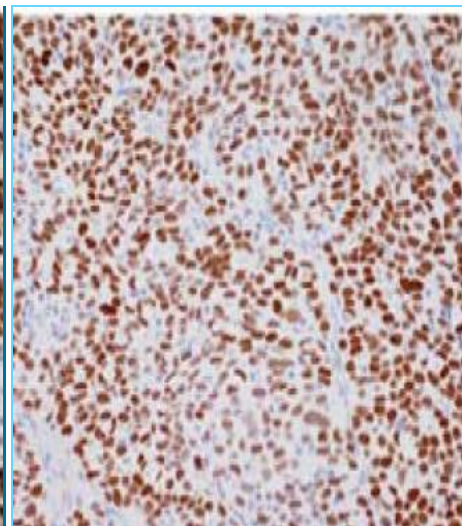
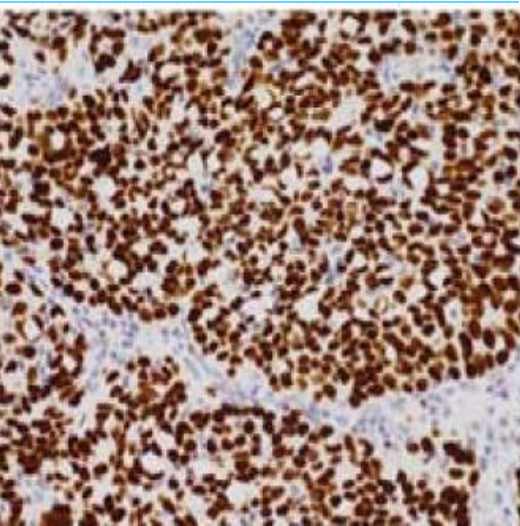
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# IIC p53 surrogato di mutazione



IIC p53  
positiva

IIC p53  
negativa

**Table 3**  
p53 immunohistochemistry (IHC) pattern and interpretation with correlation to *TP53* mutation type

Pattern	p53 IHC Interpretation	<i>TP53</i> Mutation Type	% in HGSC
<i>TP53</i> mutation absent			
Wild-type	Normal	No mutation	0
<i>TP53</i> mutation present			
Overexpression	Abnormal	Nonsynonymous (missense); also inframe deletion, splicing	66
Complete absence/null	Abnormal	Indels, stopgains, splicing mutations	25
Cytoplasmic	Abnormal	Indels and stopgains with disruption of the nuclear localization domain	4
Wild-type	Normal <sup>a</sup>	Truncating mutation	5

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

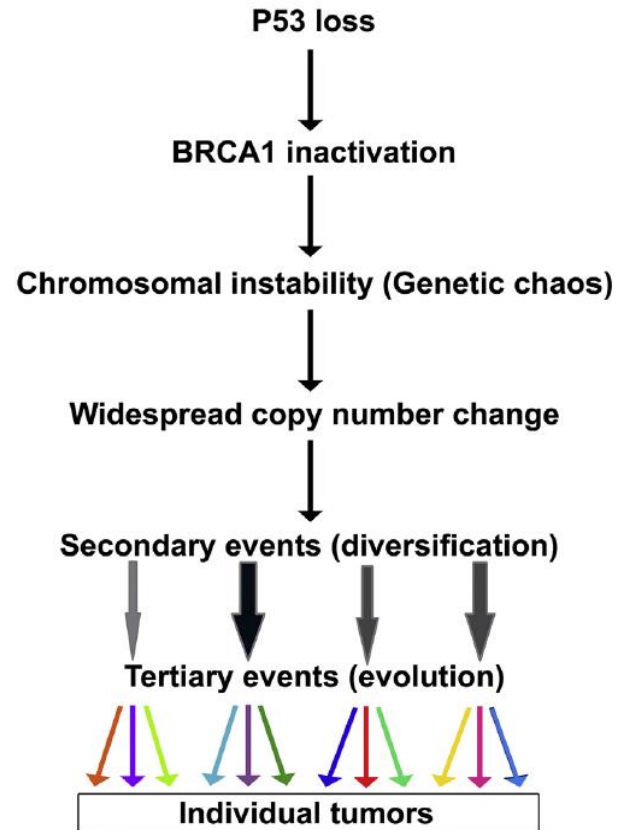
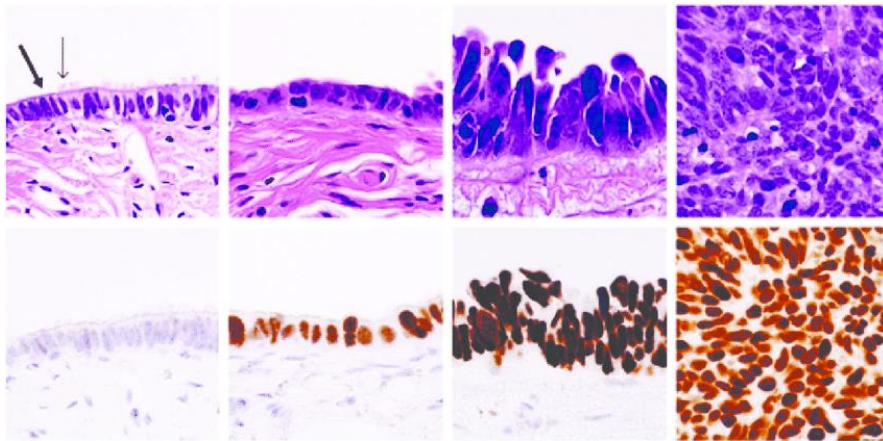
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer

David D. L. Bowtell



Bowtell D.D.L. Nature Reviews Cancer, 2010

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





# MORFOLOGIA

## Classico

- Morfologia papillare/micropapillare
- Associazione con STIC
- Pattern di metastasi di tipo infiltrativo

## SET

(Solid pseudoEndometrioid Transitional-like)

- Morfologia solida, pseudoghiandolare, transizionale
- Associazione con TILs
- Associazione con BRCA
- Pattern di metastasi di tipo espansivo
- Debulking migliore
- Migliore risposta a terapia

STESSO PROFILO IMMUNOISTOCHEMICO: WT1+ P53 abn

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



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

Robert A Soslow<sup>1</sup>, Guangming Han<sup>2</sup>, Kay J Park<sup>1</sup>, Karuna Garg<sup>1</sup>, Narciso Olvera<sup>1</sup>, David R Spriggs<sup>3</sup>, Noah D Kauff<sup>3,4</sup> and Douglas A Levine<sup>5</sup>

## Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With *BRCA* Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes

*Yaser R. Hussein, MD,\* Jennifer A. Ducie, MD,† Angela G. Arnold, MS,‡ Noah D. Kauff, MD,†‡§ Hebert A. Vargas-Alvarez, MD,§|| Evis Sala, MD, PhD,|| Douglas A. Levine, MD,†§ and Robert A. Soslow, MD\*§*

### 1022 **BRCA and High-Grade Serous Carcinoma: a Morphological, Immunohistochemical and Genetic Study**

Antonio De Leo<sup>1</sup>, Giacomo Santandrea<sup>1</sup>, Roberta Zuntini<sup>1</sup>, Barbero Giovanna<sup>2</sup>, Daniela Turchetti<sup>1</sup>, Barbara Corti<sup>1</sup>, Daniela Rubino<sup>1</sup>, Giulia Dondi<sup>3</sup>, Giulia Borghese<sup>1</sup>, Anna Nunzia Della Gatta<sup>1</sup>, Anna Myriam Perrone<sup>1</sup>, Pierandrea De Iaco<sup>1</sup>, Claudio Ceccarelli<sup>1</sup>, Donatella Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>2</sup>University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>3</sup>S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna. Modena. Italy

OFP-10-014

**BRCA and ovarian cancer: a morphological, immunohistochemical and genetic study of high grade serous carcinoma and tubal precursors**

G. Santandrea\*, A. De Leo, C. Ceccarelli, G. Barbero, D. Turchetti, A. M. Perrone, P. De Iaco, D. Santini

\*Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Pathology, Bologna, Italy

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

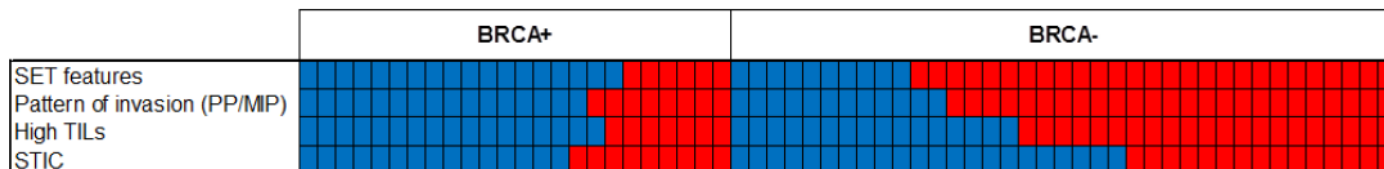
RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



## 1022 BRCA and High-Grade Serous Carcinoma: a Morphological, Immunohistochemical and Genetic Study

Antonio De Leo<sup>1</sup>, Giacomo Santandrea<sup>1</sup>, Roberta Zuntini<sup>1</sup>, Barbero Giovanna<sup>2</sup>, Daniela Turchetti<sup>1</sup>, Barbara Corti<sup>1</sup>, Daniela Rubino<sup>1</sup>, Giulia Dondi<sup>3</sup>, Giulia Borghese<sup>1</sup>, Anna Nunzia Della Gatta<sup>1</sup>, Anna Myriam Perrone<sup>1</sup>, Pierandrea De Iaco<sup>1</sup>, Claudio Ceccarelli<sup>1</sup>, Donatella Santini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>2</sup>University of Bologna, Bologna, Italy, <sup>3</sup>S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Modena, Italy



Heatmap showing distribution of morphologic features by BRCA status. Blue indicates feature not present, and red indicates feature present.

### Associations of BRCA status with clinicopathologic features

	BRCA+ n=24	BRCA- n=35	p-value
Age, years	56.6 ± 11.4	59.3 ± 9.6	0.41 *
Peritoneal cancer index (PCI)	14.3 ± 7.7	11.9 ± 6.2	0.31 *
Morphology			0.0005**
Classic	6	25	
SET	18	10	
Patterns of invasion			0.007**
Pushing	16	12	
Pure micropapillary	2	1	
Infiltrative	6	22	
High stromal and intraepithelial TILs	17	16	0.56**
Intraepithelial CD8+TILs/10 HPF	204.4 ± 262.9	192.2 ± 366.7	0.31*
STIC	15	22	0.97**
Endometriosis	4	10	0.94**

\*Mann-Whitney U test; \*\*Fisher's exact test

### Associations of tumor morphology with clinicopathologic features

	SET n=28	Classic n=31	p-value
Age, years	55.5 ± 12.6	30.6 ± 7.2	0.099*
Peritoneal cancer index (PCI)	13.6 ± 7.4	12.1 ± 6.3	0.5*
Patterns of invasion			0.0001**
Pushing	20	8	
Pure micropapillary	2	1	
Infiltrative	6	22	
High stromal and intraepithelial TILs	23	10	0.0001**
Intraepithelial CD8+TILs/10 HPF	302.1 ± 413.9	99.5 ± 168.9	0.001*
STIC	14	23	0.55**
Endometriosis	7	7	0.76**

\*Mann-Whitney U test; \*\*Fisher's exact test

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Evidence for a Dualistic Model of High-grade Serous Carcinoma

## *BRCA Mutation Status, Histology, and Tubal Intraepithelial Carcinoma*

*Brooke E. Howitt, MD,\* Suchanan Hanamornroongruang, MD,† Douglas I. Lin, MD, PhD,\* James E. Conner, MD, PhD,\* Stephanie Schulte, MD, PhD,\* Neil Horowitz, MD,‡§ Christopher P. Crum, MD,\* and Emily E. Meserve, MD, MPH\**

**Table 2** Differences between “SET” and classic high-grade serous carcinomas [17]

	“SET”	Classic
Histologic pattern	Solid, endometrioid, transitional	Solid growth with slit-like glandular lumens
Age	Younger	Older
STIC	23%	67%
<i>BRCA</i> mutation	50%	28%
Behavior	Rapidly growing	Lag phase from STIC to symptomatic metastatic tumor
Response to chemotherapy and PARP inhibitors	More responsive	Less responsive

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

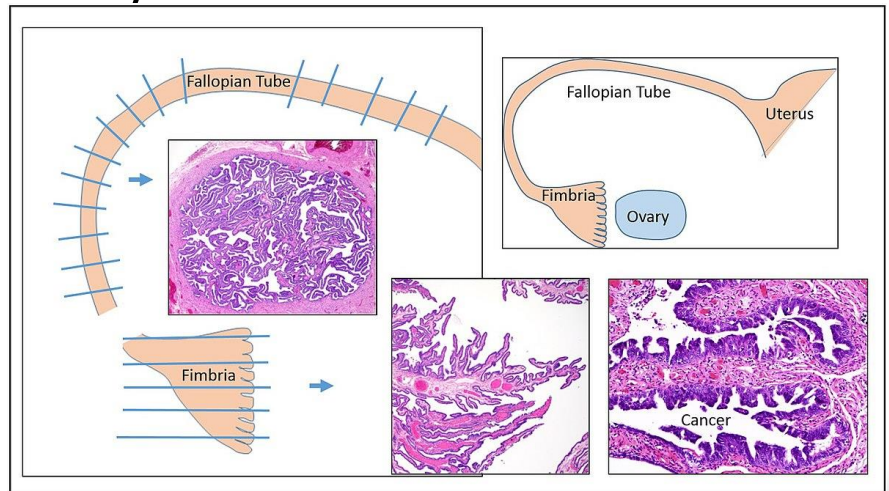
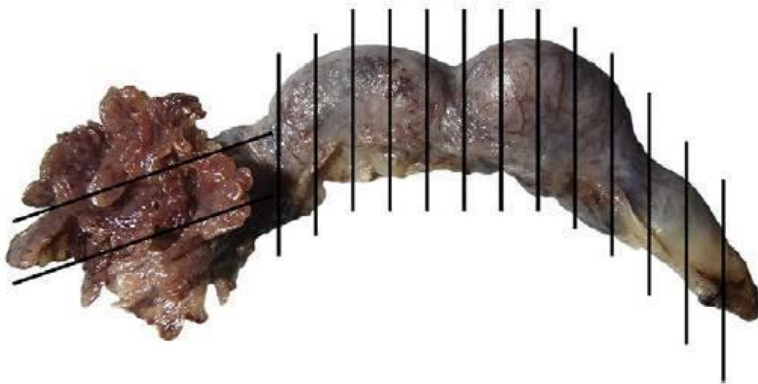
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# PATOGENESI

- Origine dalla salpinge/fimbria distale
- “Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma” (STIC) in salpingo-ooforectomie risk-reducing (RRSO) in pazienti BRCA mutate
- Protocollo “Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End” (SEE-FIM protocol)



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

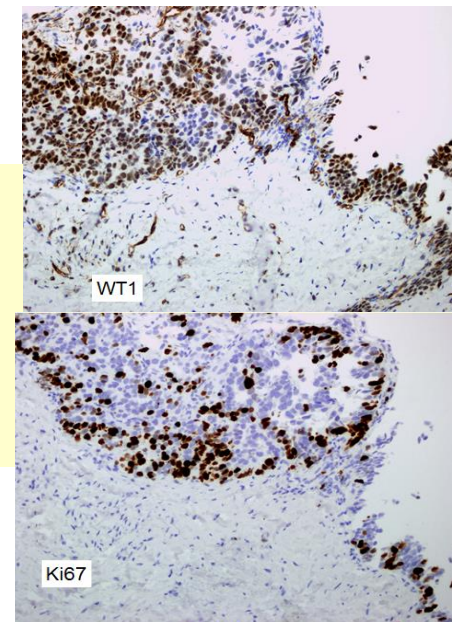
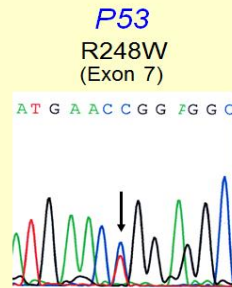
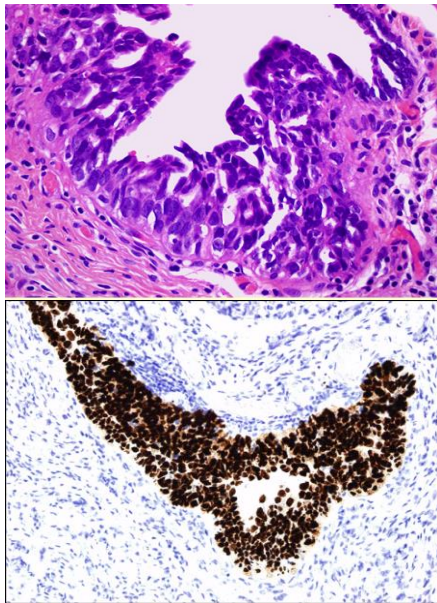
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Serous “Intraepithelial” Carcinoma

- STIC non è un precursore
- Carcinoma confinato all’epitelio (intraepiteliale)
- Può dare metastasi



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

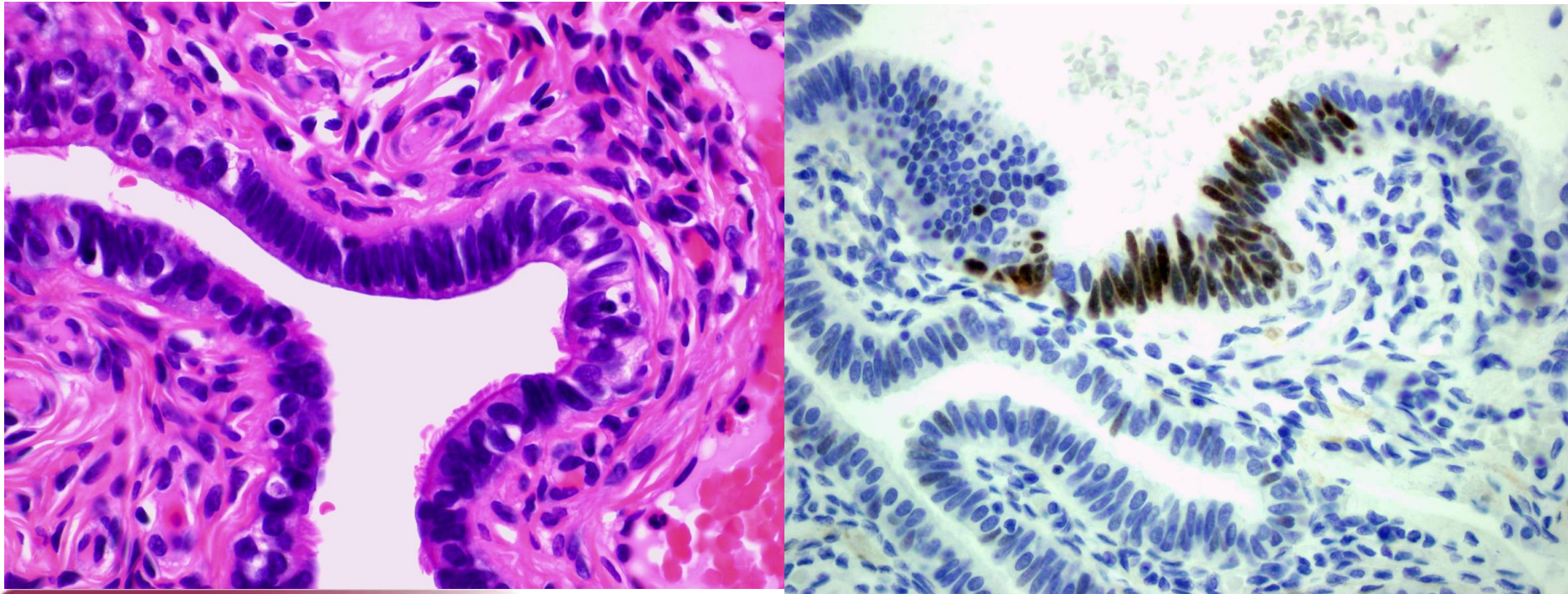
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL’OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# What about less than STIC?

- «p53 signature» rappresenta probabilmente una espansione clonale precoce, ma non neoplastica



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# PATOGENESI

- SCOUT ( Secretory Cell Overgrowth) → p53 signature → STIL (Serous Tubal Intraepithelial Lesion) → STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma) → Carcinoma sieroso di alto grado infiltrante
- 5% - 10% delle pazienti BRCA-positive hanno un Carcinoma sieroso di alto grado iniziale
- STIC è stato identificato nel 50% - 60% di donne con carcinoma sporadico utilizzando il protocollo SEE-FIM

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

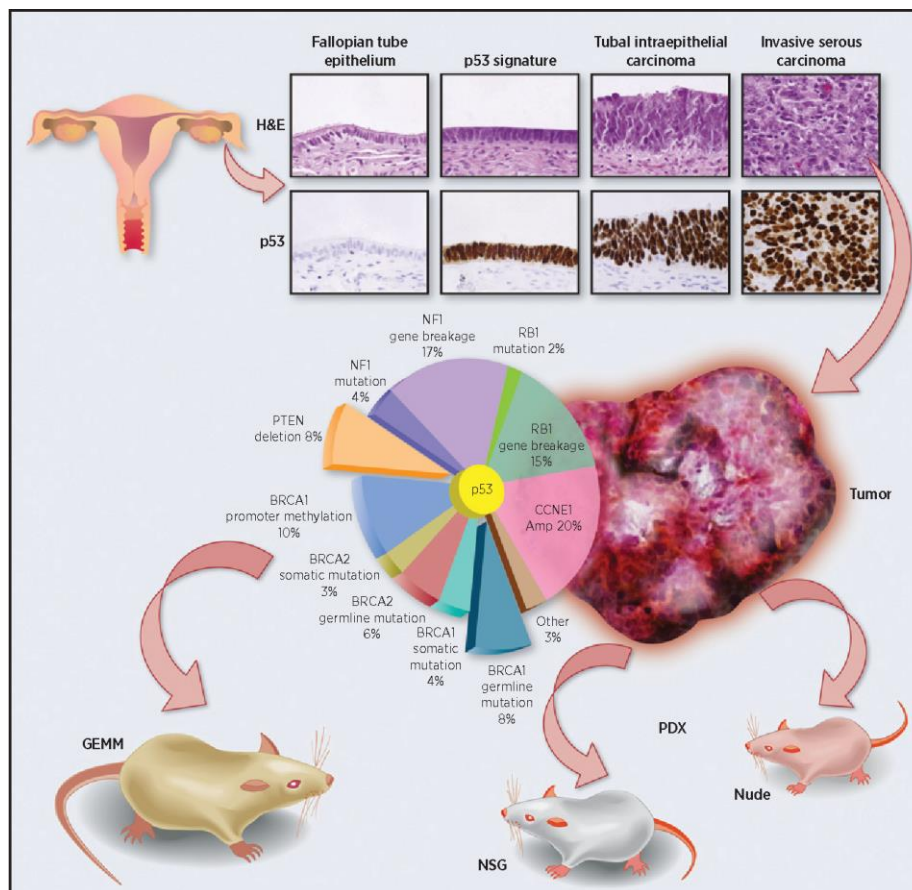
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





- STIC: origine o metastasi?
- STIC: telomeri più corti rispetto al carcinoma ovarico
- Accorciamento dei telomeri: alterazione molecolare precoce



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

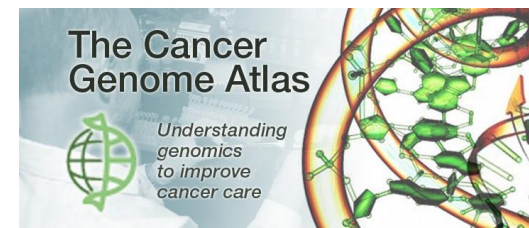
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# The Cancer Genome Atlas (TCGA) project

- “Microarrays” e “massively parallel sequencing” (messenger RNA, microRNA, DNA promoter methylation, DNA copy number, DNA sequences of exons)
- Spettro mutazionale semplice
- Mutazioni di TP53 (96%)
- Alterazioni di BRCA1 e BRCA2 (germinali e somatiche) nel 22%
- Profilo mutazionale completamente distinto dagli altri istotipi
- Somatic copy number alterations (SCNAs) → instabilità genomica
- Metilazione del promotore di 168 geni
- Amplificazione di CCNE1



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Deficit di ricombinazione omologa





- Deficit di ricombinazione omologa (HRD) nel 50% dei casi
- Non soltanto nelle pazienti con mutazioni germline o somatica di **BRCA1** o **BRCA2**, ma anche in quelle con silenziamento epigenetico di BRCA1, o perdita di funzione di altri geni, quali **RAD51**, ataxia telangiectasia mutated protein (**ATM**), ataxia telangiectasia mutated, RAD3 related-protein(ATR), **PALB2**, geni del Fanconi Anemia Complementation Group [FANC], EMSY, BARD, BRIP, ect)
- Fenotipo “BRCAness” simile a quello delle pazienti con mutazioni germinali di BRCA1 o BRCA2
- Il deficit di ricombinazione omologa è un marker della sensibilità al platino e costituisce il razionale per l’uso dei PARP inibitori (poly (ADP-ribose) polymerase) per inattivare ulteriormente i meccanismi di riparazione del DNA del tumore




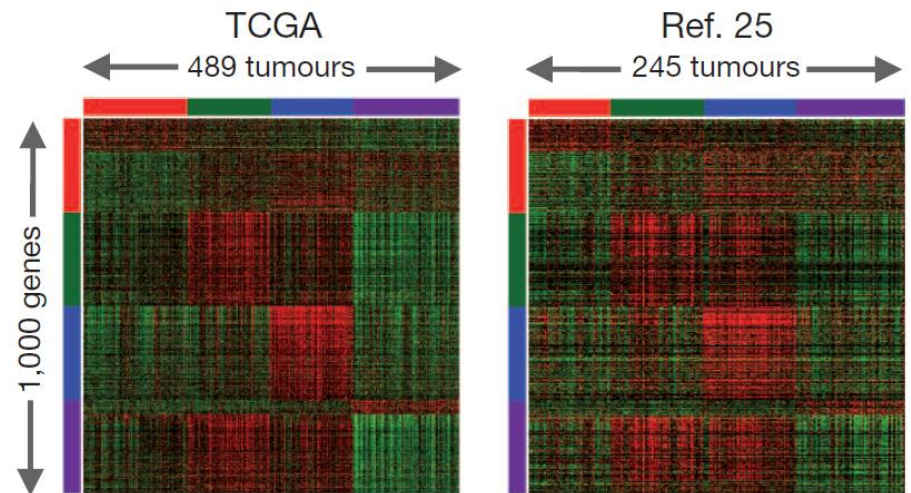
# GENE EXPRESSION ANALYSIS

- 4 SOTTOTIPI MOLECOLARI:
  - “immunoreactive”
  - “proliferative”
  - “differentiated”
  - “mesenchymal”

Tumour/gene groups

Differentiated   
Immunoreactive   
Mesenchymal   
Proliferative 

Gene expression  
Low  High 



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# SOTTOTIPI MOLECOLARI

- Sottotipo «immunoreactive»: T-cell chemokine ligands CXCL11, CXCL10, CXCR3
- Sottotipo “proliferative”: alta espressione di fattori di trascrizione come HMGA2 e SOX11; alta espressione di marker proliferativi come MCM2 e PCNA; bassa espressione di MUC1 e MUC16
- Sottotipo “differentiated”: alta espressione di MUC1 e MUC16 e di “secretory fallopian tube marker SLPI”,
- Sottotipo “mesenchymal”: alta espressione di geni HOX e marker di componenti stromali

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA

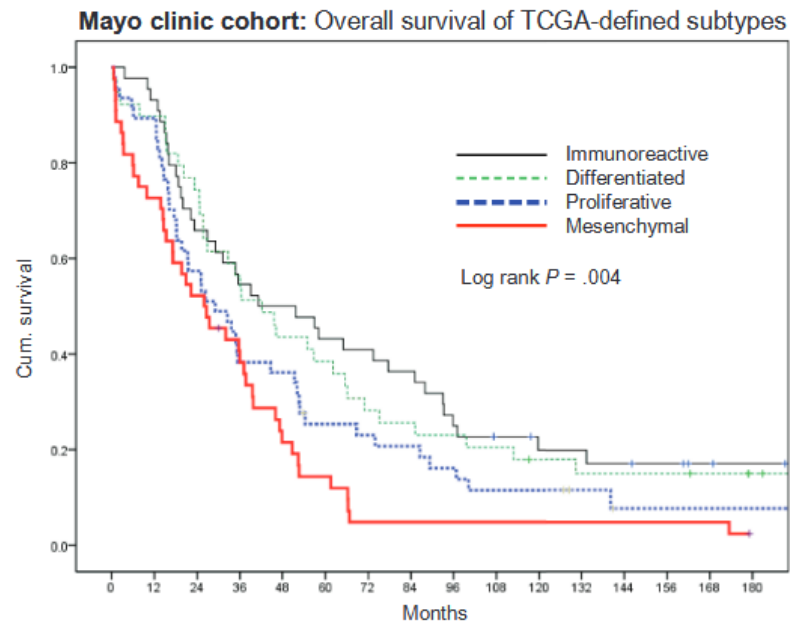


# SOTTOTIPI MOLECOLARI E PROGNOSI

- Migliore sopravvivenza per il sottotipo “immunoreactive”, associato a varianti patogenetiche di BRCA ed elevato TILs (intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes)
- Sottotipo “mesenchymal” correlato a prognosi peggiore e a debulking non ottimale (residuo post-chirurgico)

## Prognostic and Therapeutic Relevance of Molecular Subtypes in High-Grade Serous Ovarian Cancer

Gottfried E. Konecny\*, Chen Wang\*, Habib Hamidi\*, Boris Winterhoff, Kimberly R. Kalli, Judy Dering, Charles Ginther, Hsiao-Wang Chen, Sean Dowdy, William Cliby, Bobbie Gostout, Karl C. Podratz, Gary Keeney, He-Jing Wang, Lynn C. Hartmann, Dennis J. Slamon, Ellen L. Goode



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# Carcinoma sieroso di basso grado

- <5% di tutti i carcinomi ovarici
- Associato a tumore sieroso borderline
- Progressione/trasformazione da TSB in ca sieroso di basso grado nel 6%–7%
- Raramente progressione in carcinoma sieroso di alto

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# ALTERAZIONI MOLECOLARI

- Mutazioni BRAF o KRAS (30% - 35, 5% - 40%)
- Mutazioni di ERBB2 <5%
- Non instabilità cromosomica
- Non associato ad alterazioni di BRCA
- Mutazioni di KRAS, BRAF e ERBB2 mutualmente esclusivi
- Mutazioni di BRAF → prognosi migliore
- Mutazioni di KRAS in impianti peritoneali → prognosi peggiore

original report  
***BRAF* Mutations in Low-Grade Serous Ovarian Cancer and Response to BRAF Inhibition**

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





# CARCINOMA MUCINOSO

- Rari, 3-4 %
- Escludere sempre metastasi, soprattutto da tratto gastrointestinale
- Origine ??
- Monolaterali
- Stadio FIGO → fattore prognostico più importante
- Stadio I ottima prognosi



## Criteria for a Primary Mucinous Ovarian Tumor

### Clinicopathological

- Large tumor (>10 cm)
- Unilateral ovarian lesion
- No intraperitoneal mucin and normal appendix
- No capsular or serosal implants

Negative results of gastrointestinal investigations (especially in advanced stages or bilateral tumors)

- EGD
- Endoscopic ultrasonography
- Colonoscopy

### Immunohistologic

- No extracellular mucin
- CK7+++
- CK20+
- CDX2+

## Primary Mucinous Ovarian Cancer

### Central review by expert pathologist

- Extensive tumor sampling
- 1 to 2 tumor blocks per centimeter
- Confirmation of exact histologic diagnosis



### Staging

- CT scan of thorax, abdomen, and pelvis
- PET scan (optional)

### Expansile subtype

Stage IA or IB

Stage IC

Stage II, III, or IV

Fertility sparing or radical surgery

Radical surgery + cytoreductive surgery

Peritoneal staging but no pelvic and paraaortic LDN

Observe

Observe or adjuvant chemotherapy

Adjuvant chemotherapy

### Infiltrative subtype

Stage I

Stage II, III, or IV

Fertility sparing or radical surgery + peritoneal staging + pelvic and paraaortic LDN

Radical surgery + cytoreductive surgery

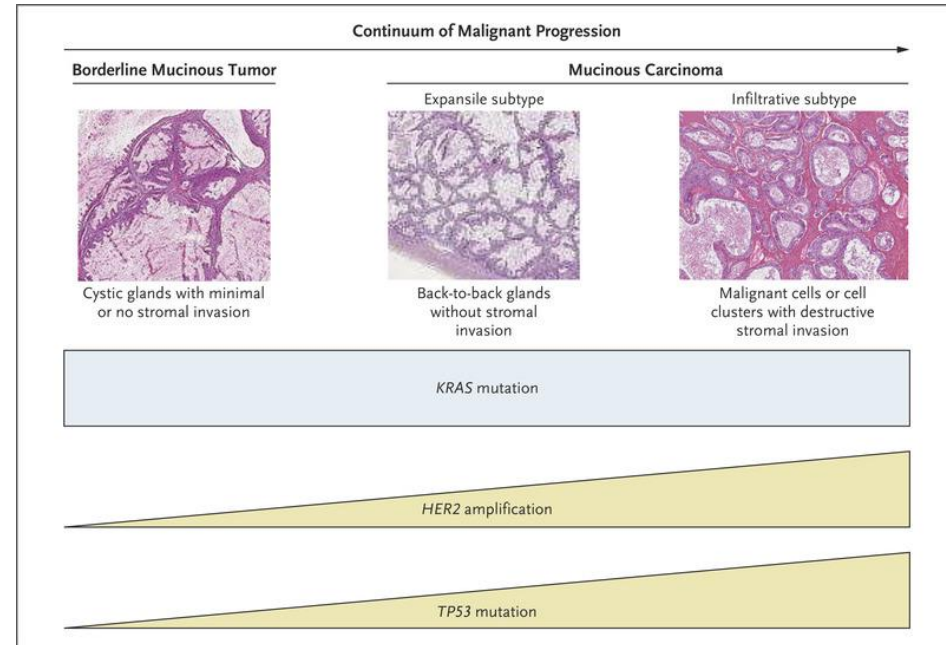
Observe or adjuvant chemotherapy

Adjuvant chemotherapy



# PATOGENESI E ALTERAZIONI MOLECOLARI

- Mutazioni di KRAS-> evento precoce nella tumorigenesis -> 43.6% MC e 78.8% of MBT
- Overespressione/amplificazione di HER2 -> 18.8% MC e 6.2% of MBT
- Mutazioni mutualmente esclusive
- 34% dei casi non ha alterazioni di HER2 o KRAS, prognosi peggiore
- Next-generation sequencing -> mutazione di KRAS alterazione molecolare più frequente (92.3%)
- Mutazione di TP53 nel 68% dei carcinomi (nei tumori borderline 20%)



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA

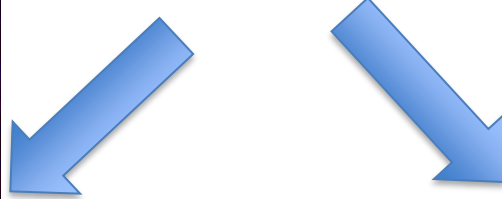
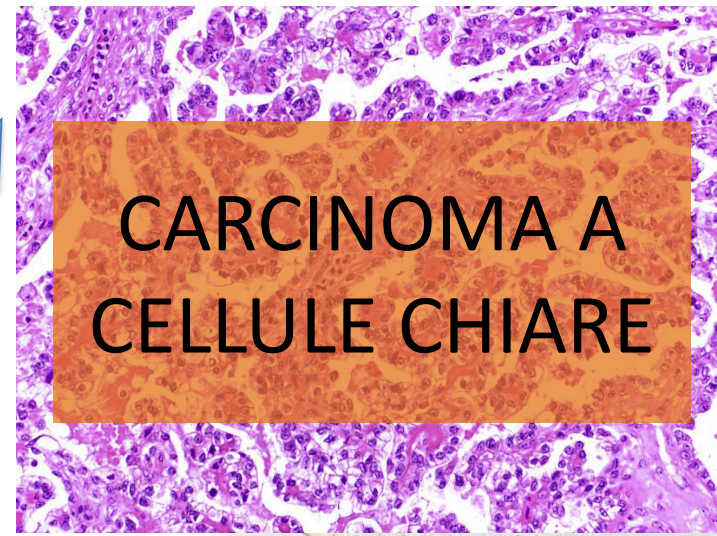
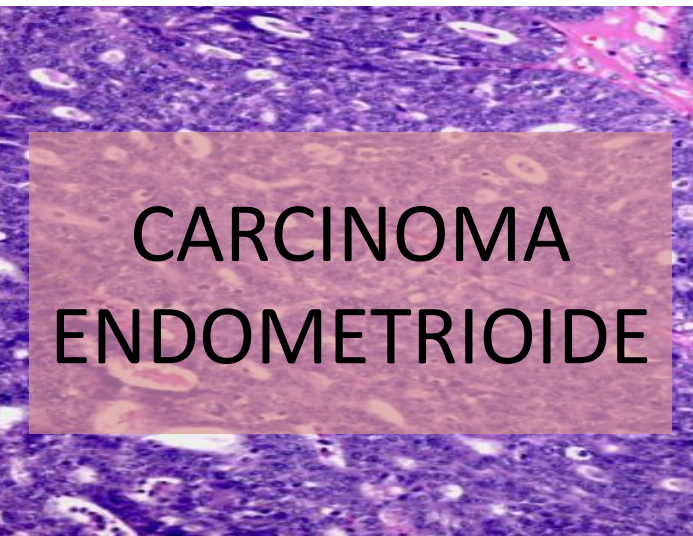


# CARCINOMI OVARICI ASSOCIATI AD ENDOMETRIOSI

ENDOMETRIOSI



ENDOMETRIOSI ATIPICA



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

- Simili alla controparte uterina
- 10% dei carcinomi ovarici
- Più frequentemente in perimenopausa
- Stadio iniziale
- Bilaterali nel 17% dei casi
- 15%–20% dei casi associate a carcinomi dell'endometrio
- La maggior parte sono di basso grado
- Associati ad aree di endometriosi, adenofibroma, tumore borderline
- 42% associati ad endometriosi ovarica o pelvica
- Istotipo a prognosi migliore

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

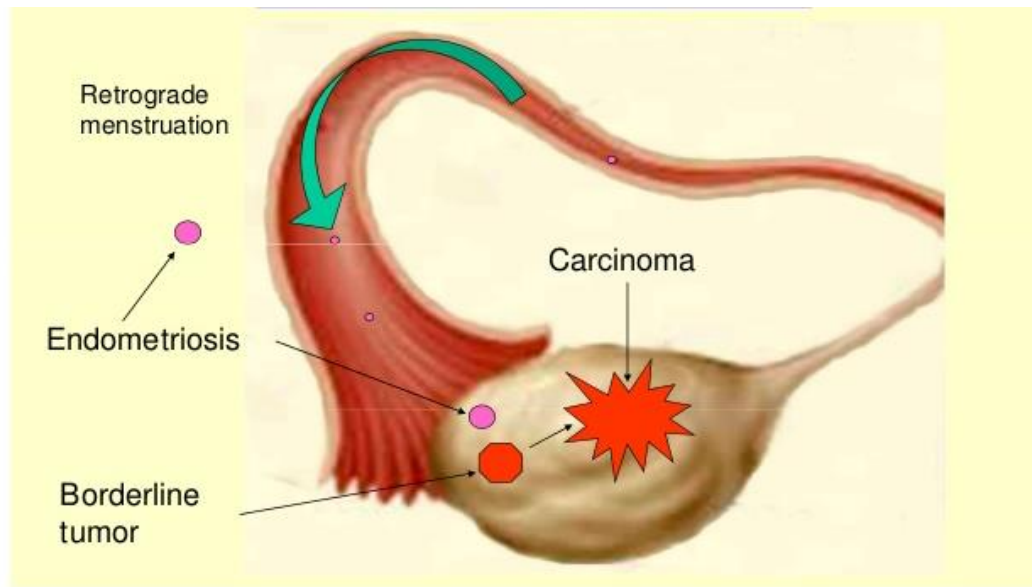
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# PRECURSORI E PATOGENESI

- 15%–32% Endometriosi atipica → EC o CCC
- Alterazioni genetiche comuni nell'endometriosi, endometriosi atipica e nel carcinoma



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# ALTERAZIONI MOLECOLARI

- Mutazione di PTEN -> evento precoce presente anche nell'endometriosi -> 20%
- PTEN -> attivazione PI3K-AKT signaling pathway che inibisce l'apoptosi
- Mutazione di PIK3CA – esoni 9 e 20 nel 20% dei casi -> fattore sfavorevole
- Mutazione di ARID1A (AT-rich interactive domain 1A gene) nel 30% dei carcinomi endometrioidi e nel 50% dei carcinomi a cellule chiare
- ARID1A componente del complesso SWI/SNFA complex che regola la trascrizione, la cui alterazione promuove la carcinogenesi
- Co-delezione di ARID1A e PTEN -> ca endometrioide

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

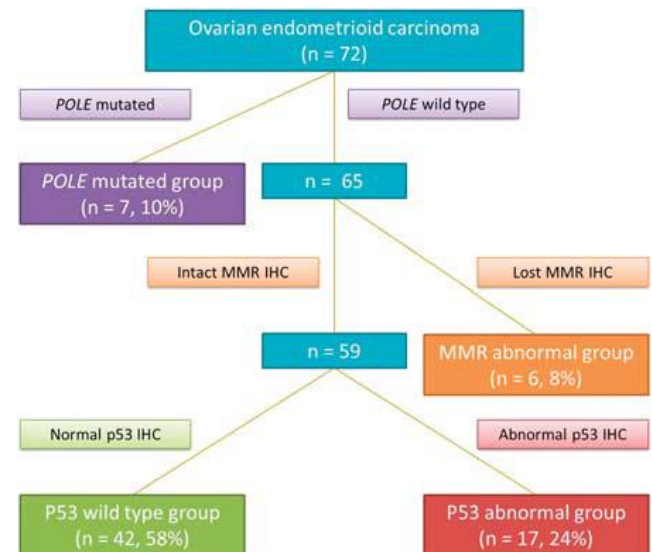
RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



- Mutazioni somatiche  $\beta$ -catenina (CTNNB1) nel 38% - 50% dei casi, associate a basso grado, differenziazione squamosa, outcome migliore
- Instabilità microsatellitare (in percentuale inferiore rispetto al carcinoma endometriale) nel 12.5% - 19%
- Metilazione del promotore di MLH1 o mutazioni di PMS2, MSH2 e MSH6
- Lynch syndrome
- POL-E?

## Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups

Carlos Parra-Herran<sup>1,2</sup>, Jordan Lerner-Ellis<sup>2,3,4</sup>, Bin Xu<sup>1,2</sup>, Sam Khalouei<sup>3</sup>, Dina Bassiouny Matthew Cesari<sup>1,2</sup>, Nadia Ismiil<sup>1,2</sup> and Sharon Nofech-Mozes<sup>1,2</sup>



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





# CARCINOMA A CELLULE CHIARE

- 10%
- Stadio I – II
- Raramente bilaterale
- Forte associazione con endometriosi
- Associato a componente tipo adenofibroma

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

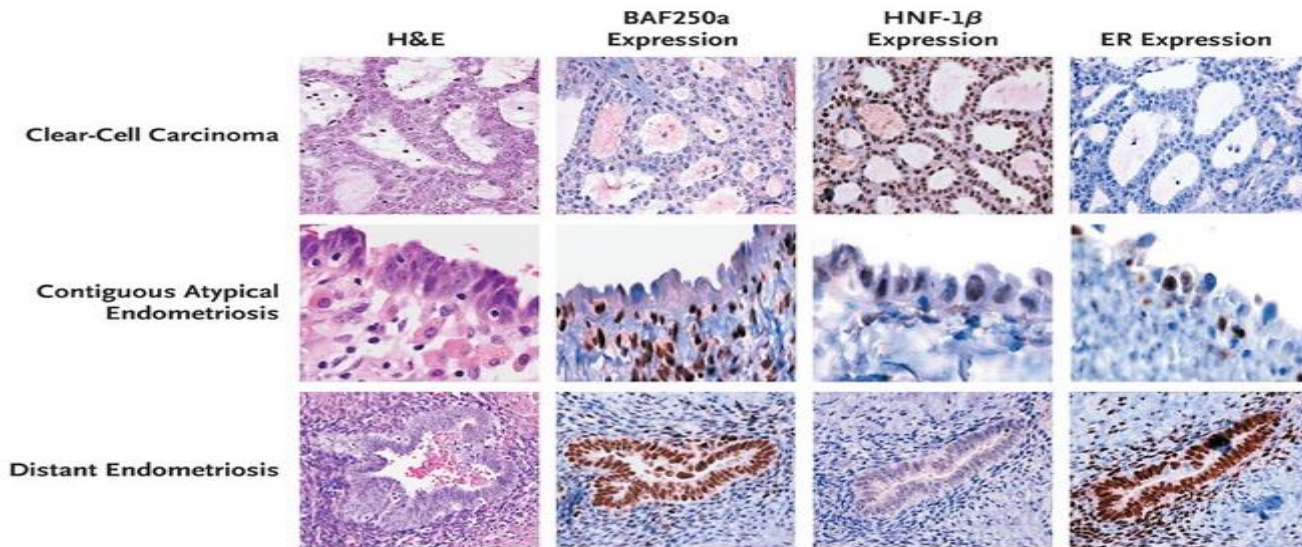
XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# PATOGENESI E ALTERAZIONI MOLECOLARI

- Non ASSOCIATO a: BRCA, instabilità cromosomica, cariotipo complesso, mutazione di TP53
- Perdita di espressione di PTEN 40% nel CCCs, mutazioni inattivanti nell' 8% dei casi
- Mutazioni di PIK3CA nel 33% dei casi
- Mutazioni di ARID1A nel 46%–57%
- Mutazione di ARID1A e perdita BAF250 nell'endometriosi adiacente, alterazioni precoci



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# ALTERAZIONI MOLECOLARI

- Mutazioni somatiche di  $\beta$ -catenina (CTNNB1) e instabilità microsatellitare relativamente poco comuni
- Instabilità microsatellitare <10% -> Lynch syndrome.
- Screening IIC per identificare instabilità microsatellitare associata a sindrome di Lynch
- Instabilità microsatellitare probabilmente associate a prognosi migliore
- Profilo di metilazione peculiare
- Metilazione del promotore di geni del pathway degli estrogeni
- Perdita della metilazione di geni associate al pathway “hepatocyte nuclear factor 1 (HNF1)”
- Profilo immunoistochimico che mostra positività per HNF1- $\beta$  (90%) e negatività per ER e WT1 in più del 95% dei casi

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



- Nonostante tradizionalmente considerati carcinoma ad alto grado di malignità, i pazienti con stadio IA hanno prognosi buona con sopravvivenza del 80%–90% a 5 anni
- Stadi avanzati -> prognosi scarsa
- MMR protein–deficient e/o Lynch syndrome associate a lunga sopravvivenza
- Immunogenicità del tumore potenziale per immunoterapia

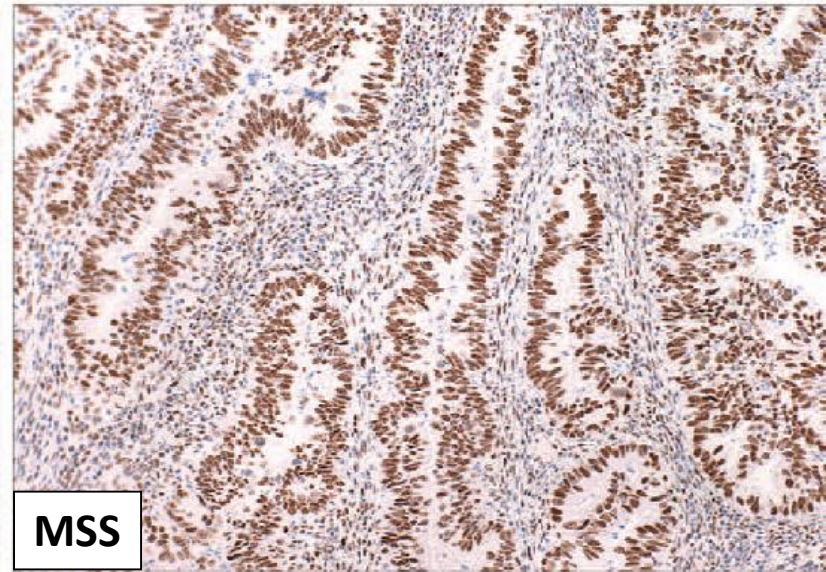
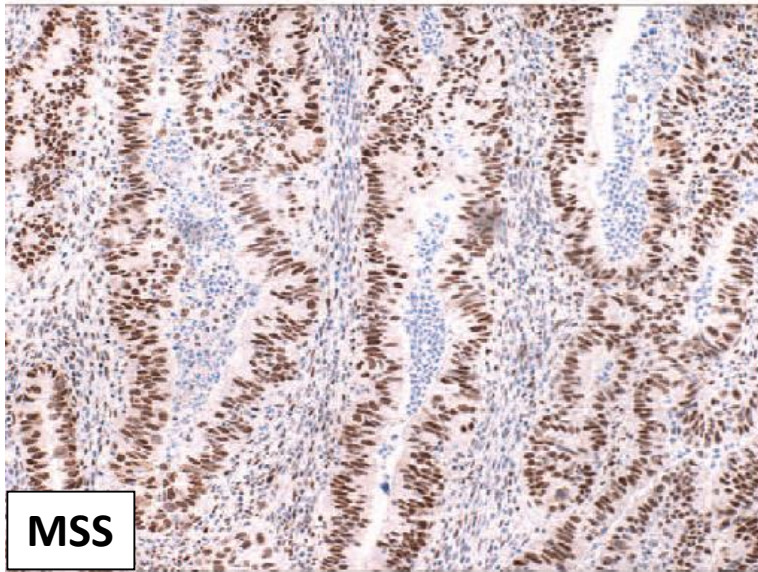
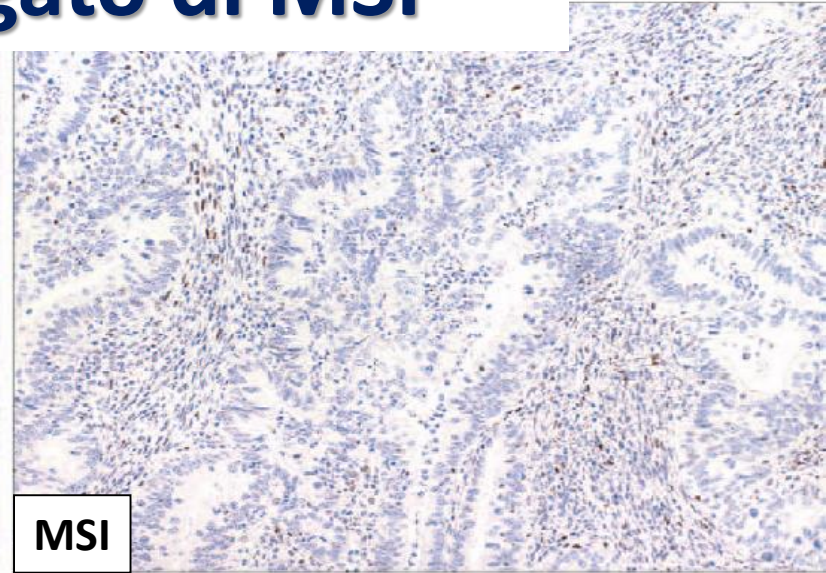
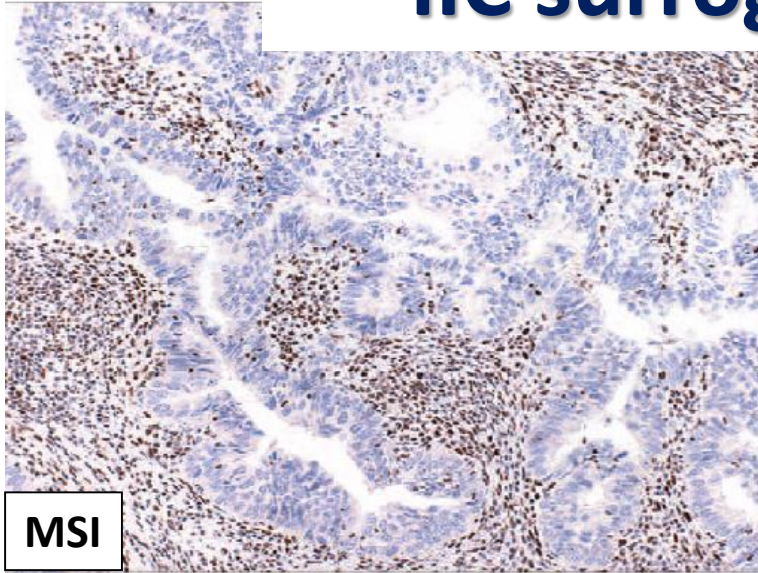
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# IIC surrogato di MSI



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





**GENOTIPO = MORFOLOGIA**

**LYNCH**

**LYNCH**

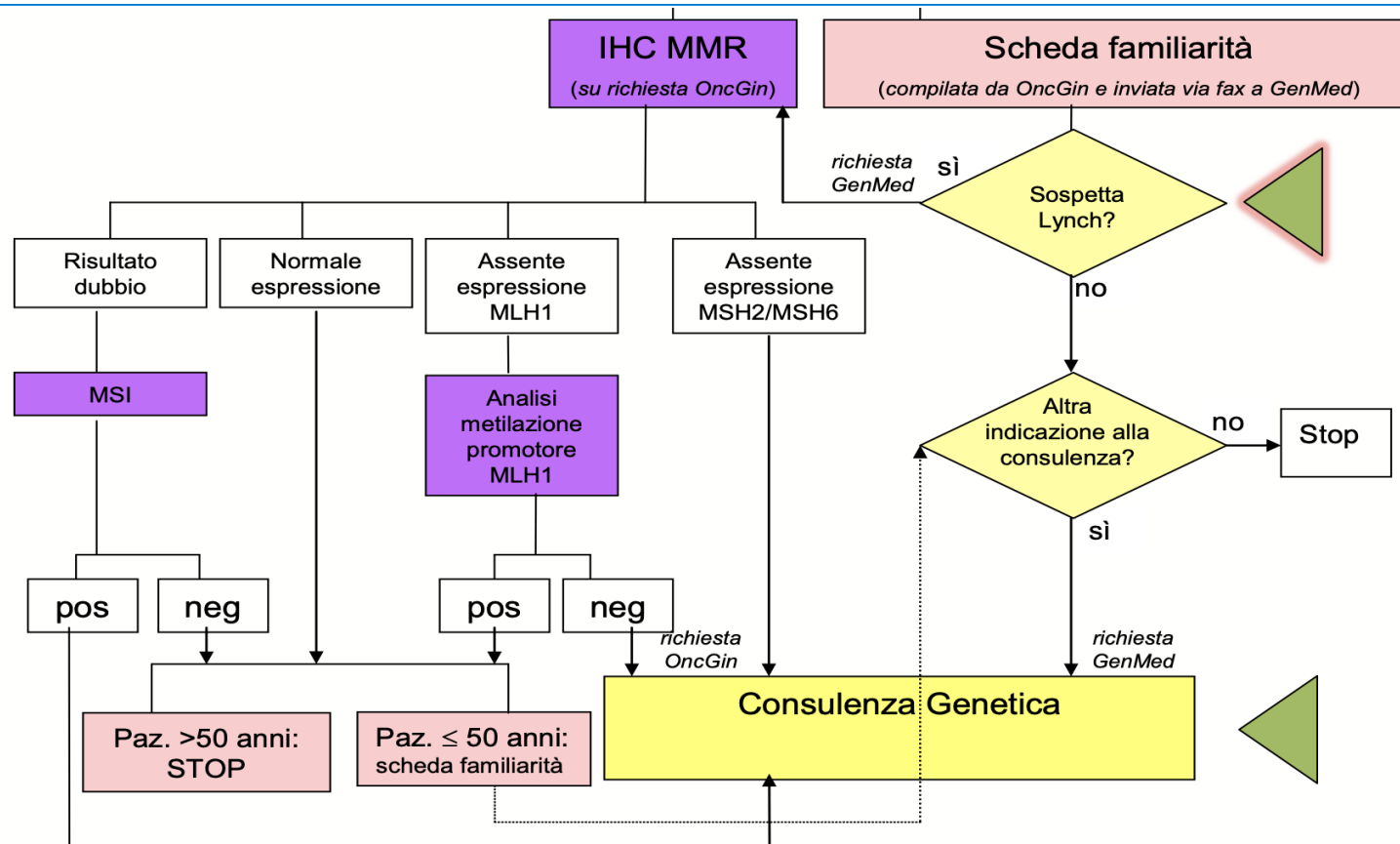
REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

**XVI ASSEMBLEA MANGO**

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA



# L'identificazione dei casi sospetti richiede integrazione multidisciplinare

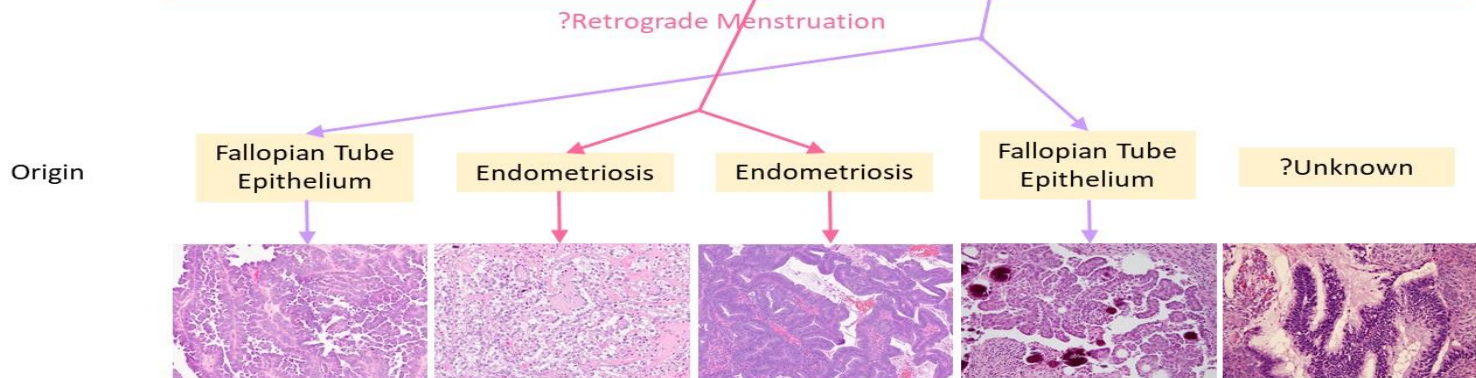
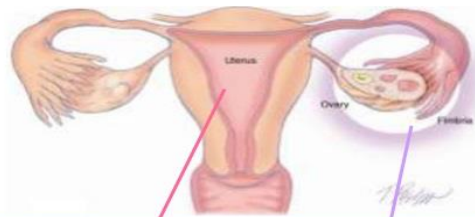


REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





	<b>High-Grade Serous Carcinoma</b>	<b>Clear Cell Carcinoma</b>	<b>Endometrioid Carcinoma</b>	<b>Low-Grade Serous Carcinoma</b>	<b>Mucinous Carcinoma</b>
% of all Ovarian Carcinomas	~70%	~10%	~10%	<5%	<5%
Precursor Lesions	Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)	Clear Cell Borderline Tumor	Endometrioid Borderline Tumor	Serous Borderline Tumor	Mucinous Borderline Tumor
Inherited Syndromes	BRCA1/2, Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)	Lynch Syndrome	Lynch Syndrome	?	?
Common Mutations and Molecular Aberrations	TP53 BRCA1/2 and HRD Chromosomal instability Aneuploidy (100%)	ARID1A PIK3CA CTNNB1 PPP2R1A MSI	PTEN CTNNB1 ARID1A PPP2R1A MSI	KRAS BRAF	KRAS HER2 amplification
Potential Molecular Targeted Therapies	PARP inhibitors, immune checkpoint inhibitors	Tyrosine kinase inhibitors	mTOR inhibitors	MEK1/2 inhibitors	Trastuzumab

REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





# Carcinoma Ovarico 2019 & Evoluzione Diagnosi Patologica

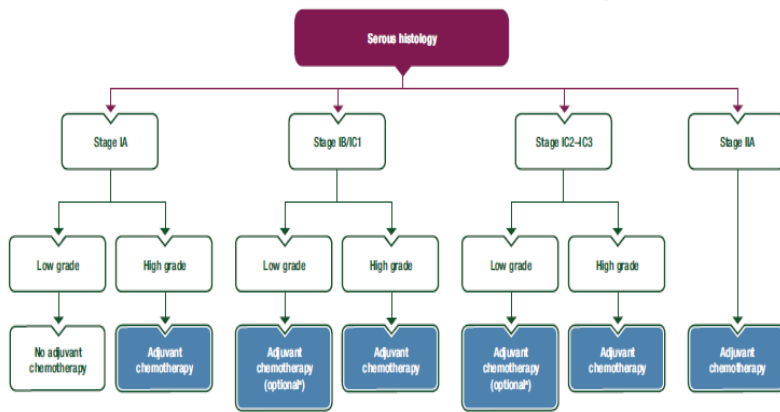


Annals of Oncology 31-34, 2019  
doi:10.1093/annonc/mdz002

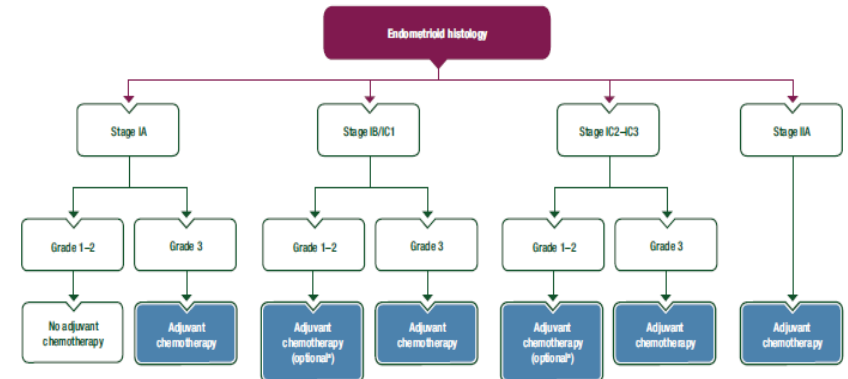
SPECIAL ARTICLE

ESMO-ESGO consensus conference  
recommendations on ovarian cancer: pathology and  
molecular biology, early and advanced stages,  
borderline tumours and recurrent disease<sup>†</sup>

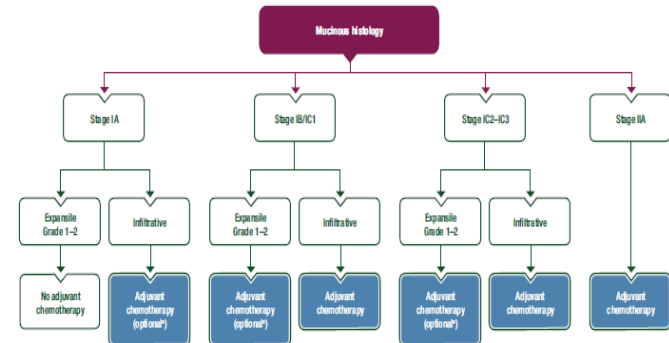
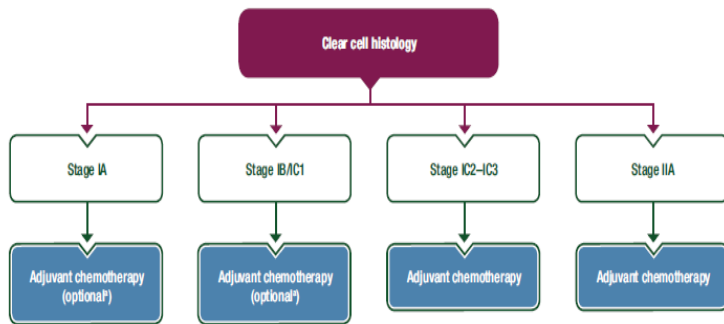
N. Colombo<sup>1\*</sup>, C. Sessa<sup>2</sup>, A. du Bois<sup>3</sup>, J. Ledermann<sup>4</sup>, W. G. McCluggage<sup>5</sup>, I. McNeish<sup>6</sup>, P. Morice<sup>7</sup>,  
S. Pignata<sup>8</sup>, I. Ray-Coquard<sup>9</sup>, I. Vergote<sup>10,11</sup>, T. Baert<sup>1</sup>, I. Belaroussi<sup>1</sup>, A. Dashora<sup>12</sup>, S. Olbrecht<sup>10,11</sup>,  
F. Planchamp<sup>13</sup> & D. Querleu<sup>14\*</sup>, on behalf of the ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference  
Working Group<sup>†</sup>



Annals of Oncology



Special article



REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019

XVI ASSEMBLEA MANGO

RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**



**REGGIO EMILIA  
21-22 GIUGNO 2019**

**XVI ASSEMBLEA MANGO**

**RICERCA BIOLOGICA E FARMACOLOGICA  
SUL TUMORE DELL'OVAIO: LABORATORIO E CLINICA**

