



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Valutazione dei determinanti di una annessiectomia bilaterale  
profilattica “timely” nelle pazienti con mutazione BRCA**

Relatore:

**Chiar.mo Prof. Andrea Ciavattini**

Tesi di Laurea di:

**Elisabetta Bianconi**

A.A. 2021-2022

# INDICE

## Capitolo 1

### Introduzione

1. Generalità
2. Definizione del rischio del tumore dell'ovaio
3. Sindrome dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio (HBOC)
4. Epidemiologia
5. Patogenesi
6. Consulenza genetica
7. Strategie di riduzione del rischio in donne sane con VP BRCA
  - 7.1 Programma di sorveglianza clinico-strumentale
  - 7.2 Mastectomia bilaterale di riduzione del rischio
  - 7.3 Salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio
  - 7.4 Chemio prevenzione
8. Strategie di riduzione del rischio nella popolazione generale

## Capitolo 2

### Lo studio

1. Premesse e obiettivo dello studio
2. Materiali e Metodi
3. Risultati
4. Discussione
5. Conclusioni

### Bibliografia

# Capitolo 1

## 1. Generalità

Il tumore ovarico maligno è la quinta neoplasia più frequente nella donna e la seconda o la terza tra quelle dell'apparato genitale femminile. Il cancro epiteliale dell'ovaio è una neoplasia che ha un'alta mortalità, dal momento che più dei 2/3 dei casi viene diagnosticato a stadio avanzato: è la quarta causa di morte per cancro nella donna (Bhoola e Hoskins, 2006).

Il carcinoma ovarico è solitamente sporadico (90-95% dei casi). Esiste tuttavia una quota variabile di donne (dal 10 al 14%), che presenta un cancro epiteliale dell'ovaio di origine familiare ereditaria (Berek *et al.*, 2015). Il carcinoma ereditario viene trasmesso su base autosomica dominante e si può manifestare ad un'età inferiore di circa dieci anni rispetto al carcinoma sporadico. La maggior parte dei cancri ovarici ereditari dipende da mutazioni del gene BRCA-1, che è localizzato sul cromosoma 17; una percentuale minore risulta da mutazioni del gene BRCA-2, localizzato sul cromosoma 13 (Coleman *et al.*, 2012). Oltre al cancro ovarico connesso alla mutazione di BRCA-1 e BRCA-2, esistono altre mutazioni genetiche responsabili di questo tumore, in particolare le mutazioni connesse alla sindrome di Lynch (tumore colon-retto ereditario non polipoide) e quindi alla mutazione dei geni del mismatch repair (MSH-1, MLH-1, PMS-1 e PMS-2).

## 2. Definizione del rischio del tumore dell'ovaio

I tumori maligni dell'ovaio costituiscono un gruppo eterogeneo. La frequenza dei tumori maligni epiteliali dell'ovaio sembra in aumento ed oggi si registrano in media 10-15 nuovi casi ogni 100.000 donne in un anno. Approssimativamente una donna su 70 potrà sviluppare un cancro all'ovaio nel corso della sua vita, ed 1 su 100 potrà andare incontro alla morte per questa neoplasia.

L'incidenza del cancro dell'ovaio è correlata all'età: questo è un tumore generalmente dell'età post-menopausale. La sua incidenza comincia infatti ad aumentare dopo i 40 anni e raggiunge il picco intorno ai 60 anni e l'età media alla diagnosi è di 63 anni.

Malgrado i numerosi studi epidemiologici condotti, non è ancora stata individuata una causa certa del cancro dell'ovaio. Tra i fattori che predispongono a questa patologia, a parte l'età, si pensa che abbiano importanza:

- la *familiarità*, che è sicuramente un importante fattore di rischio anche se per la maggior parte si tratta di tumori sporadici: solo il 5-10% dei tumori ovarici riconosce fattori ereditari;
- la *storia mestruale*, con più di 40 anni di cicli ovulatori;
- la *menopausa tardiva*;
- il *menarca precoce*;
- l'*infertilità*;
- l'*endometriosi* (per carcinoma a cellule chiare e carcinoma endometrioide);
- l'*irradiazione pelvica pregressa*;
- l'*utilizzo di talco nella regione perineale* o l'*esposizione prolungata all'amianto*;
- l'*obesità*, l'*ipertensione* e l'*utilizzazione di estrogeni*;
- il *carcinoma mammario*;
- la *presenza di gonadi disgenetiche*;
- l'*infiammazione pelvica*.

L'uso dei *contraccettivi orali* sembra ridurre il rischio di cancro ovarico del 50% circa ed il livello di protezione sembra aumentare con la durata d'uso (Beral *et al.*, 2008). La protezione si mantiene per molti anni dopo la sospensione dell'uso dei CO. Anche la cosiddetta *minipillola*, a base di solo progestinico, sembra proteggere dal rischio di cancro ovarico. Sia la *legatura delle tube*, indipendentemente dalla metodica utilizzata, che l'*annessiectomia bilaterale*, soprattutto se eseguita in età precoce, sembrano proteggere dal rischio di cancro ovarico (Fleming *et al.*, 2013).

Anche se alcuni studi hanno messo in evidenza il rischio di cancro ovarico aumentato in conseguenza all'uso di farmaci stimolanti l'ovulazione, studi successivi (Brinton *et al.*, 2012) non hanno confermato questa associazione, almeno per quanto riguarda i tumori invasivi. Tuttavia, i risultati di

un recente studio danese (Van Leeuwen *et al.*, 2011) sembrerebbero dimostrare che questi farmaci possono aumentare il rischio di tumori borderline.

### 3. Sindrome dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio (HBOC)

La sindrome dei tumori ereditari della mammella e dell'ovaio (HBOC) associati a BRCA1 e BRCA2 è caratterizzata da un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario femminile e maschile, carcinoma ovarico (compresi i tumori delle tube di Falloppio e peritoneali primari), e in misura minore altri tumori come il carcinoma prostatico, il carcinoma pancreatico e il melanoma, questi ultimi principalmente in individui con una variante patogena di BRCA2. Il rischio di sviluppare un cancro associato varia a seconda che l'HBOC sia causato da una variante patogena di BRCA1 o BRCA2.

La tabella 1 mostra una sintesi del rischio di malignità in un individuo con una linea germinale BRCA1 o BRCA2 variante patogena, confrontato con il rischio della popolazione generale.

**Tabella 1 – Rischio di malignità negli individui con una variante patogena BRCA1 o BRCA2 della linea germinale.**

Tipo di cancro	Rischio della popolazione generale	Rischio di malignità	
		BRCA1	BRCA2
<b>Mammario</b>	12%	55%-72% dall'età di 70 anni	45%-69%
<b>Cancro mammario controlaterale</b>	2% entro 5 anni	20%-30% entro 10 anni	40%-50% entro 20 anni
<b>Ovarico</b>	1%-2%	39%-44%	11%-17%
<b>Mammario maschile</b>	0.1%	1%-2%	6%-8%
<b>Prostatico</b>	6% dall'età di 69 anni	21% dall'età di 75 anni; 29% dall'età di 85 anni	27% dall'età di 75 anni; 60% dall'età di 85 anni
<b>Pancreatico</b>	0.5%	1%-3%	3%-5% dall'età di 70 anni
<b>Melanoma (cutaneo e oculare)</b>	1.6%	Alto rischio	

L'HBOC associato a BRCA1 e BRCA2 è ereditato in modo autosomico dominante. La maggioranza degli individui con una variante patogena BRCA1 o BRCA2 l'ha ereditata da un familiare di primo grado (genitore). Tuttavia, poiché la penetranza di tali neoplasie associate a varianti patogene in BRCA1 e BRCA2 è inferiore al 100%, non tutti gli individui con una variante patogena BRCA1 o BRCA2 hanno un genitore affetto da cancro. La progenie di un individuo con una variante patogena della linea germinale BRCA1 o BRCA2 ha una probabilità del 50% di ereditare la variante patogena stessa (Petrucci *et al.*, 2022).

#### **4. Epidemiologia**

Le varianti patogene BRCA1 e BRCA2 sono la causa più comune di HBOC. La loro prevalenza nella popolazione generale è stimata essere tra 1:400 e 1:500 (Whittemore *et al.*, 2004).

La prevalenza di HBOC associato a BRCA1 e BRCA2 è maggiore in alcune popolazioni a causa della notevole trasmissione all'interno di esse di specifiche mutazioni ("effetto fondatore"):

- Individui di discendenza ebraica ashkenazita: prevalenza di 1:40 (Struwing *et al.*, 1997; Gabai-Kapara *et al.*, 2014)
- Inuit di Ammassalik (Groenlandia): prevalenza da 1:10 a 1:100 (Hansen *et al.*, 2009; Harboe *et al.*, 2009; Hansen *et al.*, 2010)

Varianti del fondatore in BRCA1 e/o BRCA2 sono state segnalate anche in diverse popolazioni aggiuntive, come le popolazioni africane, amish e islandesi (Petrucci *et al.*, 2022).

## 5. Patogenesi

I geni BRCA 1 e BRCA 2 sono oncosoppressori che codificano per proteine coinvolte nel processo di ricombinazione omologa. La ricombinazione omologa è un processo di riparo del DNA ad alta fedeltà che si attiva in caso di danno alla doppia elica (da alchilanti, radiazioni ionizzanti); senza il funzionamento corretto di questi geni, il DNA non viene riparato ad alta fedeltà e aumenta quindi la probabilità di insorgenza di tumori. Di conseguenza, sono componenti importanti del percorso che protegge le cellule dagli effetti del danno al DNA. Le pazienti portatrici sane della mutazione ereditano un allele difettoso dalla madre o dal padre, ma hanno un secondo allele funzionante; la perdita di una copia allelica comporta un maggior rischio di sviluppare tumori, in particolare della mammella e dell'ovaio, rendendo quindi tali pazienti predisposte. Si ritiene quindi che il cancro si sviluppi quando la seconda copia allelica viene persa («two-hit hypothesis»).

Nel dettaglio, le mutazioni a BRCA1 si associano ad un carcinoma mammario a più alto grado rispetto a BRCA2. Il tumore è tipicamente basal like, quindi con recettori estrogenici negativi e con HER2 negativo (e EGFR positivo); donne che hanno sviluppato un primo tumore hanno un maggior rischio di svilupparne un secondo (rischio del 50% circa).

Nella mutazione BRCA1 abbiamo anche una probabilità più alta di sviluppare un tumore ovarico rispetto alla mutazione di BRCA2. Tra i tumori ovarici, l'istotipo predominante è quello sieroso di alto grado (85%). Il carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HGSOC) origina nel 70% dei casi dalle fimbrie della tuba di Falloppio, da un precursore chiamato carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC, *serous tubal intraepithelial carcinoma*). Si ritiene che tali cellule carcinomatose interessino secondariamente l'ovaio ed il peritoneo, impiantandosi in tali sedi e determinando lo sviluppo della lesione neoplastica. A livello genomico, inoltre, tali lesioni esprimono la stessa mutazione a carico di p53, ritenuta quindi una delle mutazioni determinanti per il processo di cancerogenesi. La combinazione della mutazione di p53 e della disfunzione di BRCA, infatti, compromette severamente il processo di riparazione del DNA, rendendo l'HGSOC estremamente responsivo alla chemioterapia.

Tuttavia, allo stesso modo, questo rende la neoplasia capace di mutare rapidamente, sviluppando resistenza nei confronti di questi trattamenti e causando quindi frequenti recidive di malattia. In alternativa, alcune forme di HGSOc possono derivare dall'epitelio tubarico intraovarico, cioè dalla così detta endosalpingiosi ovarica, chiamata anche cisti di inclusione corticale di tipo tubarico (CIC). Tuttavia, non è chiaro se queste cisti si formino per impianto di epitelio fimbriale o per metaplasia dell'epitelio di superficie ovarico.

## **6. Consulenza genetica**

La diagnosi di HBOC associato a BRCA1 e BRCA2 viene stabilita in un probando mediante l'identificazione di una variante patogena germinale eterozigote in BRCA1 o BRCA2 su test genetici molecolari. L'indicazione all'esecuzione del test è basata generalmente sulla storia personale e familiare, e tiene conto degli elementi usualmente impiegati per il riconoscimento di tumori legati a predisposizione ereditaria: numero di parenti affetti, tipo di neoplasia, tumori primitivi multipli, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari dei tumori. Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti, rendono indicato l'invio alla consulenza genetica (Tabella 2) e che sono in accordo con quelli presenti nelle linee guida internazionali.



**Tabella 2 - Criteri di accesso alla consulenza genetica oncologica (linee guida AIOM).**

<b>Storia personale di:</b>
1.Carcinoma mammario maschile
2.Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3.Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4.Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5.Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6.Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7.Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8.Carcinoma prostatico metastatico
<b>Storia personale di carcinoma mammario &lt; 50 anni e familiarità di primo grado per:</b>
- Carcinoma mammario < 50 anni
- Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
- Carcinoma mammario bilaterale
- Carcinoma mammario maschile
- Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
- Carcinoma prostatico metastatico
<b>Storia personale di carcinoma mammario &gt; 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico localmente avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con lei)</b>
<b>Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità:</b>
- Almeno un parente di primo grado con carcinoma prostatico non Grade Group 1 in età < 60 anni
- Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1 in età < 50 anni
<b>Storia familiare di tumore del pancreas:</b>
- Almeno 2 parenti di primo grado con adenocarcinoma del pancreas
- Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas
<b>In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico</b>
<b>Storia familiare di:</b>
<b>Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare</b>

Questi criteri individuano situazioni associate a una probabilità superiore al 10% di identificare una variante patogena (VP) BRCA germinale e rappresentano, quindi, un'indicazione all'esecuzione di un test con accettabile rapporto costi/benefici.

Il riscontro di una positività al test germinale BRCA permette, ai collaterali del soggetto che ha effettuato il test, l'accesso alla consulenza genetica oncologica e al test preventivo, finalizzato a verificare la presenza o meno della VP familiare. Nel caso di esito positivo, saranno quindi avviati i

programmi finalizzati ad una diagnosi precoce ed alla riduzione del rischio di carcinoma mammario/ovarico.

## **7. Strategie di riduzione del rischio in donne sane con VP BRCA**

La presenza di una variante patogena BRCA individua donne sane che sono ad alto rischio di sviluppare carcinoma mammario e ovarico oppure, nel caso di donne già con una diagnosi di carcinoma mammario, quelle donne ad alto rischio di sviluppare un altro tumore primitivo mammario od ovarico. Le strategie di riduzione del rischio prevedono un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato, la valutazione di una chirurgia di riduzione del rischio e la chemio prevenzione. In tale contesto, l'aspetto relazionale e comunicativo e l'attenzione agli aspetti psicosociali risultano di fondamentale importanza affinché la paziente possa compiere una scelta consapevole, tenendo in considerazione i rischi, i benefici e soprattutto i diversi obiettivi delle opzioni terapeutiche disponibili.

### **7.1 Programma di sorveglianza clinico-strumentale**

La sorveglianza clinico-strumentale viene attuata in donne portatrici di variante patogena BRCA non sottoposte a chirurgia profilattica.

Per quanto riguarda il tumore della mammella, le strategie di sorveglianza raccomandate sono le seguenti: autovalutazione senologica mensile; visita senologica ogni 6-12 mesi dai 25 anni d'età; RMN mammaria con mdc annuale tra i 25-29 anni; mammografia annuale combinata con RMN mammaria con mdc annuale tra i 30 e i 75 anni.

Per il tumore ovarico, tale gestione conservativa, alternativa alla chirurgia profilattica per le pazienti giovani (<35-40 anni per BRCA1 e <40-45 anni per BRCA2), può essere preferita da pazienti giovani e da pazienti che non abbiano completato il proprio progetto riproduttivo. Esso prevede: dosaggio sierico CA125; ecografia transvaginale ed esplorazione pelvica bimanuale; ogni 6 mesi, a partire dai 30 anni di età.

Tuttavia, tale sorveglianza non sembra ridurre la mortalità e apparentemente non è indicata come gestione oltre i 40-45 anni.

## **7.2 Mastectomia bilaterale di riduzione del rischio**

La mastectomia bilaterale di riduzione del rischio rappresenta al momento la modalità più efficace di prevenzione primaria in donne sane portatrici di variante patogena BRCA. Essa è infatti in grado di ridurre di circa il 90% il rischio di sviluppare in futuro un tumore mammario, sebbene non sia possibile azzerarlo completamente, poiché permane un rischio residuo pari a circa l'1-2% (Domchek *et al.*, 2010). Tuttavia, non vi è una chiara dimostrazione che la chirurgia mammaria di riduzione del rischio offra un beneficio in termini di sopravvivenza globale, rispetto alla sorveglianza. Il tipo di intervento può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia skin sparing o nipple-skin sparing, che forniscono migliori risultati cosmetici. Sebbene i dati al riguardo siano limitati, la mastectomia nipple-sparing non sembra essere associata ad un aumentato rischio di recidiva locale e rappresenta in generale l'opzione di prima scelta, laddove sia tecnicamente fattibile. La donna va informata sui benefici in termini di riduzione del rischio oncologico, che vanno ponderati rispetto ai rischi di complicanze e alle possibili conseguenze irreversibili di una chirurgia estesa eseguita in un ambito di prevenzione e non di trattamento di una malattia.

## **7.3 Salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio**

Le donne portatrici di variante patogena BRCA dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di sottoporsi a salpingo-ovariectomia bilaterale. Essa, attualmente, rappresenta l'opzione più valida di riduzione del rischio di tumore ovarico, data la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase avanzata.

Tale procedura chirurgica è raccomandata una volta completato il programma riproduttivo e nello specifico, per le pazienti BRCA1 mutate, entro i 35-40 anni. Considerata invece la più tardiva età di

insorgenza di neoplasia nelle portatrici di mutazione BRCA2, è possibile attendere i 40-45 anni prima di sottoporsi a chirurgia profilattica.

La salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio è una procedura chirurgica minimamente invasiva eseguita con tecnica laparoscopica. Essa prevede i seguenti tempi chirurgici:

- esplorazione dell'addome superiore, delle superfici intestinali, dell'omento, dell'appendice e degli organi pelvici
- biopsia di reperti peritoneali sospetti
- washing peritoneale pelvico (50 cc)
- asportazione di 2 cm della vascolarizzazione prossimale ovarica (legamento infundibolo-pelvico)
- asportazione delle tube fino ai corni uterini
- asportazione del peritoneo sede di aderenze annessiali
- manipolazione minima degli annessi per evitare l'esfoliazione di cellule
- estrazione degli annessi mediante endobag
- biopsia endometriale

In seguito alla procedura chirurgica residua, comunque, un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo, legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma. Per tale ragione il dosaggio del CA125 dovrebbe continuare ad essere effettuato anche dopo l'intervento.

In termini di outcome, questo approccio chirurgico riduce il rischio di tumore ovarico del 72-96%, nonché la mortalità del 53-79%; sembra anche ridurre il rischio di tumore mammario del 50%, sebbene su questo ci siano ancora dati controversi in letteratura.

Inoltre, grazie al protocollo patologico di dissezione delle tube eseguito in seguito alla procedura, possono essere riscontrati tumori occulti nel 1.8% dei casi delle pazienti con età inferiore a 40 anni, nel 4-8% nei casi di età inferiore a 45 anni e fino al 20% oltre i 45 anni.

La rimozione dell'utero generalmente non è indicata, anche se nelle donne portatrici di variante patogena BRCA1 è stato riscontrato un incremento significativo di tumori dell'endometrio di tipo sieroso; questa informazione andrebbe fornita durante la consulenza genetica oncologica (Shu *et al.*, 2016).

Sebbene la salpingo-ovariectomia bilaterale sia la procedura di riduzione del rischio di carcinoma ovarico più efficace, essa presenta anche degli aspetti sfavorevoli: in pazienti in premenopausa determina menopausa precoce (chirurgica) ed infertilità. La menopausa precoce ha conseguenze dannose sulla salute della donna, come la comparsa di sintomatologia climaterica anche severa, sotto forma di vampate di calore, disfunzioni dell'apparato urogenitale e della sfera sessuale; disturbi del ritmo sonno-veglia; aumento del rischio di patologie cardiache; osteoporosi e declino neurocognitivo. Per tale ragione, le pazienti BRCA mutate accettano di sottoporsi all'intervento nel 32-74% dei casi: il rifiuto è spesso dovuto, infatti, alle preoccupazioni legate all'insorgenza di una menopausa anticipata.

Data la crescente evidenza del ruolo centrale delle tube di Falloppio nell'eziopatogenesi del carcinoma ovarico sieroso di alto grado, è stato proposto per le pazienti BRCA-mutate in premenopausa un approccio chirurgico in due tempi: la salpingectomia profilattica precoce, seguita dall'ovariectomia ritardata (PSDO, *Prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy*). Tale procedura offrirebbe un certo livello di riduzione del rischio in donne che rifiutano o desiderano ritardare la salpingo-ovariectomia bilaterale, preservando la funzione ovarica ed evitando le conseguenze dannose di una menopausa precoce. Tuttavia, al momento non sono disponibili dati di efficacia in termini di prevenzione del tumore ovarico, motivo per cui questo approccio non è ancora validato per la pratica clinica. Attualmente, infatti, sono in corso quattro trial clinici di questo tipo e i dati di efficacia saranno disponibili nel 2025-2027.

## 7.4 Chemio prevenzione

### Tumore della mammella

Un trattamento di chemio prevenzione con tamoxifene, 20 mg/die per 5 anni, non ha dimostrato un beneficio reale nella prevenzione dell'insorgenza di neoplasia mammaria nelle donne sane portatrici di varianti patogenetiche del gene BRCA. Il tamoxifene è consigliato nelle pazienti con carcinoma mammario portatrici di VP di BRCA per ridurre l'incidenza di tumore controlaterale. Una metanalisi pubblicata nel 2015 ha infatti riportato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale, pari al 53% e al 61% nelle donne con VP rispettivamente di BRCA1 e BRCA2 (Xu *et al.*, 2015). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare i pro e i contro del tamoxifene in queste pazienti.

Nelle donne sane portatrici di VP BRCA, non è indicato l'utilizzo di inibitori delle aromatasi in chemio prevenzione.

Il trattamento con tamoxifene, tuttavia, implica conseguenze avverse significative: tassi più elevati di cancro dell'endometrio e di episodi tromboembolici (compresa l'embolia polmonare). Le donne con una storia di malattia tromboembolica o con un disturbo della coagulazione dovrebbero infatti evitare di assumere tamoxifene. Le donne che assumono tamoxifene devono segnalare immediatamente al proprio ginecologo qualsiasi sanguinamento vaginale anomalo (Petrucci *et al.*, 2022).

### Tumore dell'ovaio

L'utilizzo dei *contraccettivi orali* sembra ridurre il rischio di cancro ovarico del 50% circa ed il livello di protezione sembra aumentare con la durata d'uso (Beral *et al.*, 2008). La protezione si mantiene per molti anni dopo la sospensione di essi. Anche la *minipillola*, a base di solo progestinico, sembra proteggere dal rischio di cancro ovarico.

Nello specifico, l'uso di contraccettivi orali sembra ridurre il rischio di carcinoma ovarico sieroso di alto grado (HGSOC) poiché riduce l'incidenza di ovulazione. Ad ogni ovulazione, infatti, al livello dell'estremità distale della tuba di Falloppio viene rilasciato il liquido follicolare contenente un ricco

infiltrato infiammatorio costituito da leucociti, citochine pro-infiammatorie e specie reattive dell'ossigeno. La continua esposizione dell'epitelio tubarico a tale ambiente pro-infiammatorio potrebbero causare alterazioni del DNA cellulare e mutazioni di p53, i quali determinerebbero lo sviluppo del carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC) e del HGSOE. Di conseguenza, riducendo l'incidenza di ovulazione, si riduce l'esposizione della tuba a questi fattori infiammatori.

## **8. Strategie di riduzione del rischio nella popolazione generale**

La popolazione generale ha un rischio dell'1.3-2.7% di sviluppare un carcinoma ovarico nell'arco della propria vita. Non essendo disponibili metodi affidabili di diagnosi precoce, l'approccio chirurgico rappresenta anche per essa l'opzione più valida di riduzione del rischio.

Tale chirurgia preventiva viene attuata in corso di interventi per patologia benigna e può consistere in due diverse procedure: la salpingectomia bilaterale opportunistica (OBS, *Opportunistic bilateral salpingectomy*) o la salpingo-ovariectomia bilaterale.

La salpingectomia bilaterale opportunistica dovrebbe essere presa in considerazione ogni qual volta una paziente si sottoponga ad isterectomia per patologia benigna o a contraccezione chirurgica irreversibile. È stato osservato che essa determina soltanto un lieve aumento del tempo operatorio a fronte però di nessun aumento delle complicanze, della durata del ricovero o del tasso di nuovi ricoveri ospedalieri. Inoltre, uno studio ha rilevato che pazienti non sottoposte a salpingectomia bilaterale presentavano un tasso significativamente maggiore di patologie annessiali benigne le quali richiedevano un secondo intervento chirurgico. Una recente metanalisi ha dimostrato un effetto protettivo di tale procedura nei confronti del carcinoma ovarico, con un OR 0.51 (95% CI 0.35-0.75). Si stima una riduzione del 40% dell'incidenza di HGSOE nel corso di 20 anni nel caso di adozione diffusa di tale tecnica.

La salpingo-ovariectomia bilaterale, in corso di interventi per patologia benigna, è invece una ragionevole opzione per la prevenzione del tumore ovarico in donne in post-menopausa. Essa

dovrebbe essere preferita alla conservazione ovarica soprattutto in pazienti con età superiore ai 65 anni. Al contrario, tale approccio chirurgico non è da eseguire in donne in premenopausa poiché a fronte di una riduzione del rischio di tumore ovarico dell'1.3-0.03%, si riscontrano effetti dannosi sulla salute generale dell'organismo a seguito della menopausa iatrogena. Infatti, se eseguito in pazienti prima dei 50 anni, esso si può associare ad un aumento della mortalità globale fino al 12%, determinato dalla mancanza della protezione data dagli ormoni ovarici in tale fascia di età, come per esempio la protezione dalle patologie cardiovascolari, dall'osteoporosi o dalle patologie urogenitali.



## Capitolo 2

### 1.Premesse e obiettivo dello studio

Il carcinoma ovarico rappresenta la quinta causa di morte per neoplasia nel sesso femminile. Le donne con mutazione germinale dei geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 presentano un rischio aumentato di sviluppare il carcinoma mammario ed ovarico rispetto alla popolazione generale e in misura minore altri tumori come il carcinoma pancreatico.

L'esecuzione del test genetico, finalizzato alla ricerca di varianti patogene a carico di tali geni, identifica questo tipo di pazienti permettendo quindi un'azione preventiva. Al test genetico molecolare va sempre associata la consulenza oncologica in modo tale che la paziente comprenda appieno il significato e le implicazioni che questa mutazione presenta. Tale comprensione permette di compiere scelte consapevoli riguardo le possibili strategie di prevenzione.

Nella prevenzione del carcinoma ovarico in pazienti BRCA mutate l'intervento profilattico di salpingo-ovariectomia bilaterale (RRSO, *risk reducing salpingo-oophorectomy*) rappresenta l'opzione più valida. Esso, infatti, è associato ad una riduzione del rischio di tumore ovarico del 72-96% e della mortalità del 53-79%. Tuttavia, le linee guida raccomandano l'esecuzione di questo intervento in seguito al completamento del programma riproduttivo o in alternativa tra i 35 e 40 anni per le pazienti BRCA1 mutate e tra i 40 e 45 anni per le pazienti BRCA2 mutate.

Nonostante l'outcome favorevole di questa chirurgia profilattica, studi precedenti hanno mostrato che tra le pazienti BRCA mutate solamente il 12-78% decide di sottoporsi ad essa. Le ragioni di questo non sono chiare, anche se si ritiene che diversi fattori biologici e psicosociali possano influire notevolmente.

L'obiettivo di questo studio è quindi quello di valutare, tra le pazienti BRCA mutate, l'adesione e il timing della salpingo-ovariectomia bilaterale di riduzione del rischio e di comprendere quali sono i fattori maggiormente determinati in questa scelta.

## 2. Materiali e metodi

Studio monocentrico retrospettivo osservazionale condotto sulle pazienti BRCA mutate gestite presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia dell'Università Politecnica delle Marche – Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, da gennaio 2013 a settembre 2022.

Le pazienti sono state incluse nella popolazione di studio in caso di conferma di presenza di variante patogena BRCA, ottenuta mediante il test genetico molecolare.

Le caratteristiche anamnestiche e cliniche valutate sono state: l'età all'identificazione delle mutazione, il numero di gravidanze con nato vivo, il tipo di mutazione BRCA (BRCA1/BRCA2), l'esecuzione o meno dell'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale di riduzione del rischio (RRSO) al momento della raccolta dati, l'età alla quale è stato eseguito l'eventuale intervento, l'intervallo di tempo (in mesi) tra l'identificazione della mutazione e l'esecuzione della chirurgia profilattica, la storia personale e familiare di neoplasie, l'eventuale presenza di familiari di primo grado affetti e l'eventualità di una pregressa mastectomia profilattica. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche. Le pazienti con dati incompleti sono state escluse dall'analisi finale.

Le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico sono state distinte a seconda che esse abbiano eseguito l'intervento chirurgico con le giuste tempistiche (*timely RRSO*) o meno (*delayed RRSO*). Nello specifico una *timely RRSO* è stata definita nel caso in cui la paziente sia stata sottoposta all'intervento di RRSO ad un'età che rispettava le indicazioni delle linee guida (entro i 40 anni per le pazienti BRCA1 mutate ed entro i 45 anni per le pazienti BRCA2 mutate) o se la procedura sia stata posposta per ragioni legate alla fertilità e al programma riproduttivo.

Invece, una *delayed RRSO* è stata definita nel caso in cui la paziente sia stata sottoposta all'intervento di RRSO ad un'età superiore rispetto a quella indicata dalle linee guida per ragioni non legate alla fertilità e al programma riproduttivo oppure se al momento della raccolta dei dati risultava con un'età superiore ai limiti definiti e non sottoposta ad intervento chirurgico, a meno che questa scelta non fosse legata a ragioni riproduttive.

Le pazienti non sottoposte all'intervento e con un'età inferiore rispetto a quella indicata dalle linee guida non sono state considerate appartenenti a nessuna delle due categorie sopra descritte e sono state escluse dall'analisi dei fattori associati ad una *timely RRSO*.

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state riportate come media  $\pm$  deviazione standard (DS) o come mediana e range interquartile (IQR). Le variabili quantitative sono state riportate come numero assoluto e percentuale. Le variabili raccolte sono state descritte nella popolazione generale e confrontate tra le pazienti BRCA1 e BRCA2 mediante il t-test, il Mann-Whitney test o il chi-squared test, come appropriato per le variabili continue o quantitative. I fattori associati ad una *timely RRSO* rispetto ad una *delayed RRSO* sono stati confrontati con la medesima modalità. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato come statisticamente significativo. Il software utilizzato è stato MedCalc Versione 20.115.

### **3. Risultati**

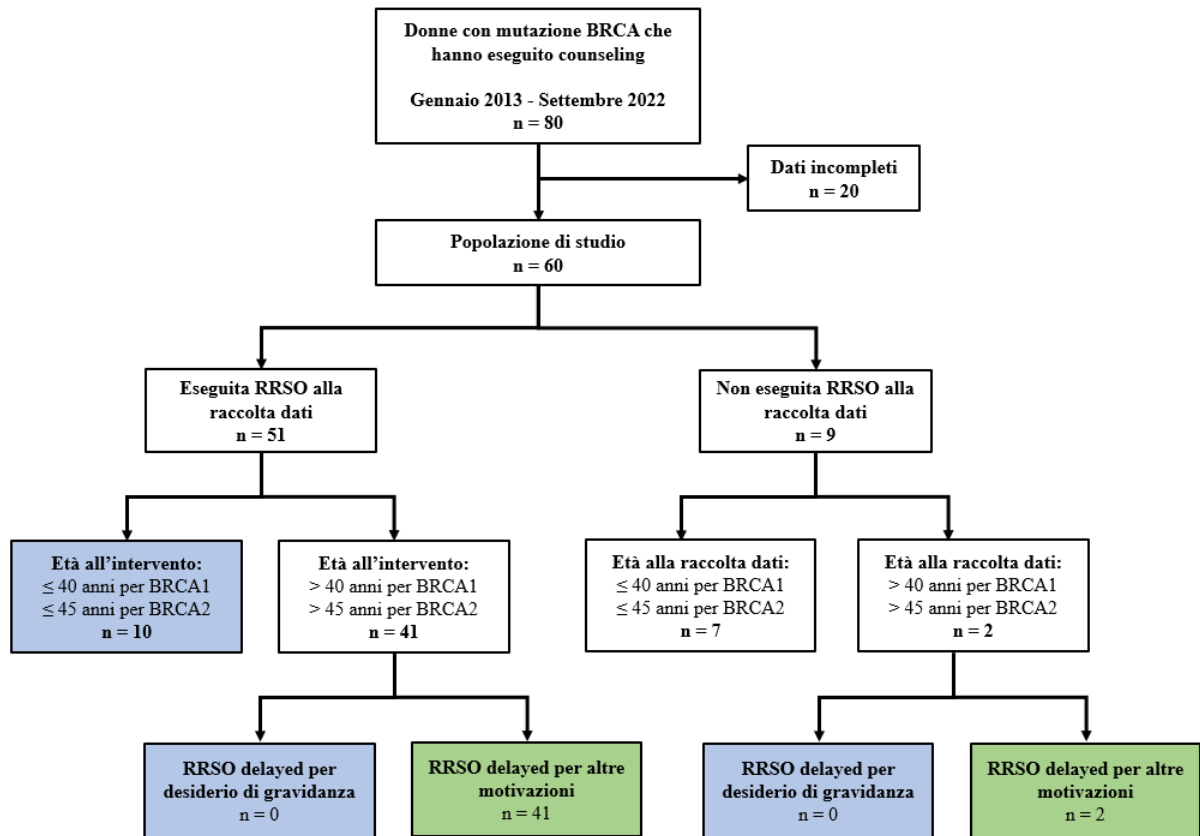
Nel periodo gennaio 2013 - settembre 2022, 80 pazienti hanno eseguito un counseling presso la Clinica di Ostetricia e Ginecologia in seguito a identificazione di una mutazione BRCA. Tra queste, 60 pazienti che rispettavano i criteri di eleggibilità dello studio sono state incluse nell'analisi finale. Un totale di 51 (85.0%) pazienti è stato sottoposto a RRSO, mentre le restanti 9 (15.0%) sono state gestite in maniera conservativa ( $n = 7$ ) oppure sono in attesa di intervento ( $n = 2$ ). Una mutazione a carico del gene BRCA1 è stata identificata in 28 (46.7%) pazienti e in 32 (53.3%) pazienti a carico del gene BRCA2. In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche delle pazienti rispetto al gene mutato. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi di pazienti, eccetto per una maggiore prevalenza di familiari affetti da neoplasia ovarica nelle pazienti con mutazione BRCA1 (57.1% vs. 25.0%).

**Tabella 1 – Confronto delle pazienti con mutazione BRCA1 e BRCA2.**

Variabile	Totale n = 60	BRCA1 n = 28	BRCA2 n = 32	p
<b>Età identificazione mutazione BRCA</b>	47.6 ± 11.4	45.4 ± 11.4	49.4 ± 11.3	0.1488
<b>Identificazione dopo l'età consigliata per RRSO</b>	35 (58.3)	18 (64.3)	17 (53.1)	0.3840
<b>Numero gravidanze con nato vivo</b>	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.9180
<b>Nessuna precedente gravidanza</b>	9 (15.0)	5 (17.9)	4 (12.5)	0.5625
<b>Pregressa mastectomia profilattica</b>	2 (3.3)	1 (3.6)	1 (3.1)	0.9150
<b>Storia personale</b>				
<b>Neoplasia mammaria</b>	36 (60.0)	14 (50.0)	22 (68.8)	0.1414
<b>Neoplasia non mammaria</b>	3 (5.0)	0 (-)	3 (9.4)	0.0988
<b>Storia familiare</b>				
<b>Neoplasia mammaria</b>	49 (81.7)	24 (85.7)	25 (78.1)	0.4518
<b>Neoplasia ovarica</b>	24 (40.0)	16 (57.1)	8 (25.0)	0.0120
<b>Familiare di primo grado affetto</b>	25 (41.7)	14 (50.0)	11 (34.4)	0.2253
<b>Eseguita RRSO</b>	51 (85.0)	22 (78.6)	28 (87.5)	0.3600
<b>Mesi tra identificazione mutazione e RRSO*</b>	12 (8-24)	9 (7-12)	12 (8-33)	0.1459
<b>Età all'intervento di RRSO*</b>	50.5 ± 9.2	49.3 ± 9.3	51.6 ± 9.2	0.3792

\* 50 pazienti totali (23 BRCA1 e 28 BRCA2)

Un totale di 10 (16.7%) pazienti è stata sottoposta ad una *timely RRSO*, mentre le restanti 43 (71.7%) rientravano nel gruppo *delayed RRSO* (41 già sottoposte ad intervento e 2 in attesa di intervento ma già oltre l'età soglia). Nessuna paziente ha ritardato l'esecuzione dell'intervento per motivazioni legate alla ricerca di gravidanza. Sette (11.6%) pazienti presentavano un'età inferiore alla soglia per l'RRSO al momento della raccolta dati e sono state gestite in maniera conservativa (Figura 1).



In tabella 2 è riportato il confronto tra le pazienti RRSO delayed e RRSO timely. Le pazienti con RRSO delayed presentavano un'età all'identificazione della mutazione superiore ( $51.9 \pm 9.8$  anni vs.  $39.5 \pm 4.5$ ,  $p = 0.0003$ ), una più alta prevalenza di identificazione oltre l'età soglia per RRSO (81.4% vs. 0%,  $p < 0.0001$ ) e un'età all'intervento di RRSO superiore ( $52.7 \pm 9.0$  anni vs.  $41.7 \pm 3.0$ ,  $p = 0.0004$ ).

**Tabella 2 – Confronto delle pazienti con RRSO delayed e RRSO timely.**

Variabile	RRSO delayed n = 43	RRSO timely n = 10	p
<b>Età identificazione mutazione BRCA</b>	51.9 ± 9.8	39.5 ± 4.5	0.0003
<b>Mutazione BRCA</b>			
<b>BRCA1</b>	20 (46.5)	3 (30.0)	0.3226
<b>BRCA2</b>	23 (53.5)	7 (70.0)	0.3226
<b>Identificazione dopo l'età consigliata per RRSO</b>	35 (81.4)	0 (-)	<0.0001
<b>Numero gravidanze con nato vivo</b>	2 (1-2)	2 (1-2)	0.4152
<b>Nessuna precedente gravidanza</b>	4 (11.6)	2 (20.0)	0.5409
<b>Pregressa mastectomia profilattica</b>	2 (4.7)	0 (-)	0.1572
<b>Storia personale</b>			
<b>Neoplasia mammaria</b>	25 (58.1)	7 (70.0)	0.4726
<b>Neoplasia non mammaria</b>	2 (4.7)	1 (10.0)	0.6013
<b>Storia familiare</b>			
<b>Neoplasia mammaria</b>	37 (86.1)	6 (60.0)	0.1228
<b>Neoplasia ovarica</b>	17 (39.5)	4 (40.0)	0.9770
<b>Familiare di primo grado affetto</b>	17 (39.5)	5 (50.0)	0.5532
<b>Mesi tra identificazione mutazione e RRSO</b>	12 (8-24)	12 (6-17)	0.8864
<b>Età all'intervento di RRSO</b>	52.7 ± 9.0	41.7 ± 3.0	0.0004

Le motivazioni legate al ritardo all'intervento di RRSO riportate dalle pazienti sono riassunte in Tabella 3. Nello specifico, 35 (81.4%) pazienti hanno avuto un'identificazione della mutazione oltre l'età soglia per l'intervento e cinque (11.7%) riportavano preoccupazione circa l'insorgenza di menopausa precoce. Le restanti tre (6.9%) pazienti hanno ritardato l'intervento per questioni personali (accudimento di un familiare), per il coordinamento con la chirurgia mammaria o per questioni legate alla pandemia da COVID-19. Le pazienti con preoccupazioni legate alla menopausa precoce presentavano il tempo di attesa all'intervento maggiore: 48 (26-93) mesi.

**Tabella 3 – Caratteristiche delle pazienti con delayed RRSO.**

Motivazione del ritardo all'intervento di RRSO	Pazienti con delayed RRSO n = 43	Età identificazione mutazione BRCA	Mesi tra identificazione e RRSO	Età RRSO
<b>Identificazione tardiva della mutazione</b>	35 (81.4)	54.3 ± 9.3	10 (8-12)	54.4 ± 9.1
<b>Preoccupazione per menopausa precoce</b>	5 (11.7)	40.2 ± 2.8	48 (26-93)	45.2 ± 4.0
<b>Altro</b>	3 (6.9)	43.3 ± 2.1	30 (11-53)	46.3 ± 0.6

## 4. Discussione

L'analisi dei dati del presente studio ha messo in evidenza come l'85.0% delle pazienti BRCA mutate si sia sottoposta a RRSO, mentre il 15.0% restante abbia deciso di optare per un approccio conservativo o sia in attesa di intervento. Nello specifico, tra le pazienti esaminate, il 71.7% rientrava nella categoria di *delayed RRSO* e il 16.7% nella categoria *timely RRSO*. Tra le ragioni di ritardo considerate, quella maggiormente riscontrata è stata l'identificazione tardiva della mutazione, la quale ha fatto sì che le pazienti si sottoponessero all'intervento ad un'età ormai superiore a quella indicata dalle linee guida. Altra motivazione rilevante, tra le pazienti più giovani, è stata invece la preoccupazione riguardante la menopausa precoce, conseguenza inevitabile della salpingo-ovariectomia bilaterale.

Da queste osservazioni emergono importanti considerazioni. In primo luogo, si evidenzia l'importanza di un'identificazione più precoce della mutazione, in modo tale che le pazienti abbiano la possibilità di sottoporsi a *timely RRSO*, riducendo così il rischio di insorgenza di carcinoma ovarico. Per ottenere ciò è necessario approfondire, dal punto di vista anamnestico, la storia personale e familiare di neoplasie e tutti gli altri fattori che rappresentano un'indicazione all'esecuzione del test genetico. L'attenzione a questi aspetti, inoltre, non deve essere posta solamente dallo specialista, ma è bene che altre figure professionali, come internisti e medici di medicina generale, siano formati in tale ambito.

Per quanto riguarda invece le pazienti più giovani, con preoccupazioni riguardanti l'insorgenza di menopausa precoce, l'analisi ha mostrato che esse presentano il maggior intervallo di tempo (una media di 48 mesi) tra l'identificazione della mutazione BRCA e l'esecuzione dell'intervento. Per ridurre questo periodo di attesa, bisognerebbe informare in maniera più accurata questa categoria di pazienti riguardo i benefici della terapia ormonale sostitutiva. La terapia ormonale sostitutiva, infatti, si è mostrata efficace nel ridurre i sintomi vasomotori legati alla menopausa chirurgica, senza avere ripercussioni oncologiche negative sulle pazienti BRCA mutate senza storia personale di carcinoma

mammario (Rebbeck *et al.*, 2005). Inoltre, essa non sembra aumentare il rischio di carcinoma mammario ed ovarico nelle pazienti BRCA1 e BRCA2 mutate (Marchetti *et al.*, 2014; Sinno *et al.*, 2020).

I risultati del nostro studio sono sostanzialmente in linea con quanto presente in letteratura. In particolare, nello studio di Smith *et al.* del 2021 si osservava come le principali ragioni di *delayed RRSO* fossero l'identificazione tardiva della mutazione, le preoccupazioni legate alla menopausa precoce e in misura minore le terapie oncologiche in atto e il coordinamento con la chirurgia mammaria. Lo studio di Bradbury *et al.* del 2008 ha riportato come molte pazienti decidevano di sottoporsi a RRSO diversi anni dopo l'identificazione della mutazione, per ragioni analoghe a quelle soprariportate. Inoltre, in tale studio si sottolineava l'importanza di un counseling più mirato e costante finalizzato a far comprendere maggiormente alle pazienti i vantaggi della procedura.

## **5. Conclusioni**

Il presente studio evidenzia la necessità di migliorare l'identificazione precoce delle pazienti con indicazioni al test genetico molecolare, da ottenere mediante un adeguato counseling, mirato a far comprendere alle pazienti il rapporto rischi-benefici della procedura e a discutere riguardo le principali preoccupazioni ad essa associate, come la menopausa iatrogena precoce.

Queste misure potrebbero incrementare l'esecuzione di *timely RRSO*, con il fine di ridurre il rischio di insorgenza di carcinoma ovarico e di ridurre la mortalità nelle pazienti BRCA mutate.



## **Bibliografia**

Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221:49e56.

Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:2654–63.

Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014; 132:322e7.

Beattie MS, Crawford B, Lin F, Vittinghoff E, Ziegler J. Uptake, time course, and predictors of risk-reducing surgeries in BRCA carriers. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13:51–6.

Beral V., Doll. R., Hermon C. et al.: Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 371: 303-14, 2008.

Berek J.S. Friedlander M.L., Hacker N.F.: Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. In: Berek J.S., Hacker N.E. (Eds): *Gynecologic Oncology*. 6th ed. Wolters Kluver, Philadelphia, 2015.

Bhoola S., Hoskins W.J.: Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.*, 107: 1399, 2006.

Bradbury A.R., Ibe C.N., Dignam J.J., Cummings S.A., Verp M., White M.A., Artioli G., Dudliceck L., Olopade O.I.: Uptake and timing of bilateral prophylactic salpingo- oophorectomy among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.

Brinton L.A., Sahasrabuddhe V.V., Scoccia B.: Fertility drugs and the risk of breast and gynaecologic cancers. *Seminars Reprod. Med.*, 30: 131-45, 2012.

Brose M.S., Smyrk T.C., Weber B., Lynch H.T.: *Genetic Basis of Cancer Syndromes*, 2003.

Buys S, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305:2295-2303.

Coleman R.L., Ramirez P.T., Gershenson D.M.: Neoplastic disease of the ovary. In Lentz G.M., Lobo R.A., Gershenson D.M., Katz V.L. (Eds): *Comprehensive Gynecology*. Elsevier, Philadelphia, 2012.

Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19:77–102.

Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carrier risk and mortality. *JAMA* 2010; 304:967-975

Fleming G., Seidman J., Lengyel E.: Epithelial ovarian cancer. In Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. (Eds): *Gynecologic Oncology*. 6th. Lippincott, Williams e Wilkins, Philadelphia, 2013.

Fruscio R., Corso S., Ceppi L. et al.: Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann. Oncol.* 24: 138-44, 2013.

Gaba F, Blyuss O, Chandrasekaran D, Osman M, Goyal S, Gan C, Izatt L, Tripathi V, Esteban I, McNicol L, Ragupathy K, Crawford R, Evans DG, Legood R, Menon U, Manchanda R. Attitudes towards risk-reducing early salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer prevention: a cohort study. *BJOG.* 2021 Mar;128(4):714-726.

Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, Beerli R, Gal M, Grinshpun-Cohen J, Djemal K, Mandell JB, Lee MK, Beller U, Catane R, King MC, Levy-Lahad E. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111:14205–10. PubMed PMID: 25192939.

Golmard L, Delnatte C, Laugé A, et al. Breast and ovarian cancer predisposition due to de novo BRCA1 and BRCA2 mutations. *Oncogene* 2016; 35:1324–7.

Hansen TV, Ejlertsen B, Albrechtsen A, Bergsten E, Bjerregaard P, Hansen T, Myrhøj T, Nielsen PB, Timmermans-Wielenga V, Andersen MK, Jønson L, Nielsen FC. A common Greenlandic Inuit BRCA1 RING domain founder mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 115:69–76. PubMed PMID: 18500671.

Hansen TV, Jønson L, Albrechtsen A, Steffensen AY, Bergsten E, Myrhøj T, Ejlertsen B, Nielsen FC. Identification of a novel BRCA1 nucleotide 4803delCC/c.4684delCC mutation and a nucleotide 249T>A/ c.130T>A (p. Cys4 4Ser) mutation in two Greenlandic Inuit families: implications for genetic screening of Greenlandic Inuit families with high risk for breast and/or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 124:259–64. PubMed PMID: 20437199.

Harboe TL, Eiberg H, Kern P, Ejlersen B, Nedergaard L, Timmermans-Wielenga V, Nielsen IM, Bisgaard ML. A high frequent BRCA1 founder mutation identified in the Greenlandic population. *Fam Cancer*. 2009; 8:413–9. PubMed PMID: 19504351.

Karnezis A.N., Cho K.R., Gilks C.B., Pearce C.L., Huntsman D.G.: The disparate origins of ovarian cancers: pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer*. 2017 Jan;17(1):65-74.

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609–15.

Marchetti C, Iadarola R, Palaia I, et al. Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/ 2 mutation carriers. *Menopause* 2014;21: 763–8.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019. <http://www.nccn.org>

NCCN Guidelines Version 1.2021 Ovarian cancer / Fallopian Tube Cancer / Primary Peritoneal Cancer

Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1459e67.

Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso M, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27: v103e10.

Paneque M, Turchetti D, Jackson L, Lunt P, Houwink E, Skirton H. A systematic review of interventions to provide genetics education for primary care. *BMC Fam Pract* 2016; 17:89.

Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113: 1027–37.

Petrova D., Cruz M., Sánchez M.J. (2021), BRCA1/2 testing for genetic susceptibility to cancer after 25 years: A scoping review and a primer on ethical implications.

Petrucci N., Daly M.B., Pal T. (2022), BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, in Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

Piszczek C, Ma J, Gould CH, Tseng P. Cancer Risk-Reducing Opportunities in Gynecologic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Nov-Dec;25(7):1179-1193

Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Clinical practice guidelines*, 2016.

Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma ovarico e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. AIOM-SIGU- SIAPEC – IAP, gennaio 2019

Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. AIOM-SIGU- SIAPEC, Maggio 2021)

Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. 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. *J Clin Oncol* 2005; 23:7804–10.

Ricciardi E., Tomao F., Aletti G., Bazzurini L., Bocciolone L., Boveri S., Landoni F., Lapresa M.T., Maruccio M., Parma G., Peccatori F., Petrella M.C., Zanagnolo V., Colombo N., Maggioni A.: Risk-reducing Salpingo-Oophorectomy in Women at Higher Risk of Ovarian and Breast Cancer: A Single Institution Prospective Series. *Anticancer Res.* 2017 Sep;37(9):5241-5248.

Salvador S., Scott S., Francis J.A., Agrawal A., Giede C.: No. 344-Opportunistic Salpingectomy and Other Methods of Risk Reduction for Ovarian/Fallopian Tube/Peritoneal Cancer in the General Population. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Jun;39(6):480-493.

Shu C.A., Pike M.C., Jotwani A.R., et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol* 2016; 2:1434-1440

Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: this practice statement has been endorsed by the North American Menopause Society. *Gynecol Oncol* 2020; 157:303–6.

Smith M.J., Gerber D., Olsen A., Khouri O.R., Wang Y., Liu M., Smith J., Pothuri B.: Uptake and timing of risk-reducing salpingo-oophorectomy among patients with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2021; XX: x.exex.ex.

Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997; 336:1401–8. PubMed PMID: 9145676.

Van Leeuwen F.E., Klip H., Mooij T. et al.: Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum. Reprod.* 26: 3456-65, 2011.

Whittemore AS, Gong G, John EM, McGuire V, Li FP, Ostrow KL, Dicioccio R, Felberg A, West DW. Prevalence of BRCA1 mutation carriers among U.S. non-Hispanic whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:2078–83. PubMed PMID: 15598764.

Xu L, Zhao Y, Chen Z, Wang Y, Chen L, Wang S. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta- analysis. *Breast Cancer.* 2015;22(4):327-34