

## Neoplasia maligna dell'ovaio:

**Dr. Gustavo Mascotti. Medico Chirurgo.**

**Specialista in Ostetricia e Ginecologia. Oncologia Ginecologica e Senologia.**

**Responsabile dell'Unità Operativa di Ginecologia del Policlinico San Marco di Zingonia (BG)**

### Nozioni generali:

Le ovaie sono due organi di forma ovoidale, alloggiati nella pelvi femminile, ai lati destro e sinistro dell'utero. Hanno il compito di produrre ovuli in età riproduttiva (necessari alla capacità procreativa) e possiedono anche una funzione ormonale (producono ormoni sessuali femminili).

Le cisti ovariche follicolari non sono malattie, sono normali, funzionali, fisiologiche e rappresentano l'alterazione non patologica, benigna più comune.

Le ovaie possono essere colpite frequentemente da malattie cistiche.

Il tumore maligno dell'ovaia è invece, una patologia seria, chiamata anche carcinoma ovarico o semplicemente cancro alle ovaie.

I tumori maligni si caratterizzano per una crescita anomala ed aggressiva delle cellule provenienti da una o tutte due le ovaie.

Le cellule tumorali invadono gli organi vicini, per contiguità e si disseminano a distanza, perchè possono viaggiare nel torrente sanguineo e linfatico, producendo le metastasi.

Il carcinoma ovarico è il più **"killer"** dei tumori ginecologici: In relazione al numero di donne in cui si effettua la diagnosi, la malattia neoplastica ovarica è quella che determina il maggior numero di decessi.

Il tumore ovarico maligno è più comune nelle donne maggiori ai 40 anni, che nelle giovani.

La neoplasia inizialmente è clinicamente silente - silenziosa (**non da sintomatologia**), conseguentemente in questo periodo, è difficilmente diagnosticabile. Quando diventa sintomatica, si manifesta generalmente con gonfiore dell'addome (causato dall'ascite = accumulo di liquido peritoneale) ed altre sintomatologie aspecifiche addominali e pelviche, spesso relazionate e confuse con malattie dell'apparato digerente.

Le ovaie, possono anche loro essere sedi di metastasi provenienti da neoplasie di altri organi distanti e vicini (mammella, stomaco, melanoma, endometrio, etc).

### Tumori ovarici maligni:

Le neoplasie maligne provengono da oltre 30 famiglie cellulari diverse.

Le cellule tumorali possono raggrupparsi in tre categorie distinte:

- 1) Tumori ovarici a cellule epiteliali: i più comuni (90%), provengono dal tessuto di rivestimento delle ovaie e dal peritoneo pelvico.
- 2) Tumori germinali: meno frequenti dei primi (5-10%), nascono dalle cellule che formano l'ovulo e possono insorgere anche in età giovanile.
- 3) Tumori dei cordoni stromali: anche questi poco frequenti (< 5%), provengono dalle cellule che secernono ormoni sessuali, possono produrre alcune sintomatologie tipiche, relazionate all'innalzamento di alcuni tipi ormonali.

I carcinomi di origine epiteliale (i più frequenti) sono classificati come: sieroso, mucinoso, endometrioidale, a cellule chiare, indifferenziato e border-line.

### **Stadiazione:**

Per un corretto trattamento di questa malattia è indispensabile conoscere il “grado” e lo “stadio” della malattia.

Il grado (G) si relaziona a caratteristiche delle cellule, che permettono di classificarle in:

G1: cellule ben differenziate o mature e con migliore prognosi.

G2: cellule moderatamente differenziate, con una aggressività e prognosi intermedia.

G3: cellule indifferenziate, che sono le più aggressive.

Per quanto riguarda lo stadio, la malattia si può dividere in:

Stadio I: tumore confinato solo alle ovaie.

Stadio II: tumore diffuso ad organi solo pelvici.

Stadio III: tumore diffuso ad organi addominali.

Stadio IV: tumore metastatico (fuori dall'addome, parenchima degli organi, polmone, etc.)

### **Diagnosi:**

In  $\frac{3}{4}$  parte delle pazienti si arriva alla diagnosi quando si è già in presenza di sintomatologia clinica evidente. La distensione addominale con dolore lombare, astenia e disturbi gastrointestinali sono presenti frequentemente in donne con malattia avanzata.

Alla visita ginecologica, la palpazione di una massa pelvica, parauterina, di rapida evoluzione, specie se in post-menopausa, farà sospettare una neoplasia ovarica.

L'ecografia è il metodo più efficace e veloce per ipotizzare una diagnosi pre-chirurgica di neoplasia ovarica.

In particolare l'ecografia trans-vaginale, potrà determinare le misure, i contenuti (liquido - solido - misto) ed altre caratteristiche particolari (gettoni, setti, etc) delle masse pelviche.

Lo studio ecografico color doppler potrà essere di utilità nella misura in cui potrà evidenziare aree di neovascolarizzazione.

Il marcatore più relazionato alla neoplasia ovarica è il Ca 125. Questo marcatore può trovarsi elevato anche in presenza di patologia benigna; per cui l'interpretazione clinica di questo marcatore dovrà essere lasciata all'esperto.

Il Ca.125 potrà risultare di particolare utilità nel follow – up della malattia trattata con chirurgia e chemioterapia.

Un altro marcatore, molto utile tanto alla presunzione diagnostica come al follow-up delle pazienti affette da ca. ovarico e che migliora significativamente la specificità in aggiunta al Ca 125 è l'HE4.

TAC, TC con contrasto, RM sono esami complementari che possono aiutare alla diagnosi ed al programma chirurgico terapeutico.

La PET può risultare utile nel follow-up della malattia già trattata.

**L'unico test di precisione diagnostica è il prelievo di tessuto ed il suo esame istologico.**

L'esame istologico è l'unico “esame di certezza”.

Le tecniche per ottenere il materiale da esaminare vanno dall'ago aspirato (ascitico o ecoguidato), la laparoscopia, la minilaparotomia, alla laparotomia ed alla toracocentesi, se fosse necessario.

La laparotomia esplorativa appare come la tecnica chirurgica più sicura nella diagnosi, stadiazione e terapia iniziale appropriata della malattia ovarica.

### **Fattori di rischio del tumore ovarico:**

La causa specifica dell'insorgenza del cancro ovarico è oscura. ( Non si conosce )

Tuttavia si riconoscono alcuni "fattori di rischio" che aumentano la probabilità come:

- Familiarità: è il principale fattore di rischio in donne con nonna, madre, zia, sorella o figlia affette da cancro ovarico. Il rischio aumenta se la neoplasia delle parenti, fosse insorta prima della loro menopausa. Si riconoscono anche relazioni con l'insorgenza di tumori della mammella, dell'endometrio e del colon - retto. Una situazione particolarmente rischiosa si verifica in famiglie con la sindrome di "carcinoma ovarico sito - specifico" (malattie geneticamente determinate), fortunatamente molto rare.
- Sindrome BRCA 1 - 2: la mutazione genetica del cromosoma 13 e 17, è collegata all'insorgenza di neoplasie mammaria ed ovarica ad età d'insorgenza più giovanile, da generazione in generazione.
- Sindrome di Lynch: è una sindrome ereditaria di neoplasia colo-rettale non polipoidea. Si evidenzia in questi soggetti frequentemente l'insorgenza di tumori del colon, del retto, dell'endometrio, e dell'ovaie, in diversi soggetti di una famiglia.
- Atri precedenti tumorali: una donna trattata per altri tumori, di organi differenti all'ovaia, possono ammalarsi più facilmente da tumore ovarico. (Ad esempio: insorgenza di carcinoma ovarico in donne già trattate da neoplasia mammaria)
- Dieta ricca di grassi: L'incidenza di carcinoma ovarico è più alta nei paesi dove si mangia molta carne animale, e diete grasse.
- La nulliparità: in realtà si è visto che in popolazione con molti figli, la diagnosi di carcinoma ovarico è più rara.
- Infertilità e terapia stimolante all'ovulazione: da alcune pubblicazioni si osserva un lieve aumento del rischio in donne che hanno utilizzato clomifene citrato e menotropina, ma, se sopraggiunge la gravidanza, il rischio diminuisce e fattori negativi e positivi si compensano.

Si riconoscono epidemiologicamente alcuni **fattori che danno un effetto protettivo** per la malattia neoplastica ovarica:

- Contraccettivi orali: La pillola anticoncezionale ha una capacità protettiva, che riduce il rischio del 40 al 50%. Il livello di protezione sarà più alto, quanto più tempo si farà utilizzo della pillola.
- Gravidanza: L'effetto protettivo della gravidanza si associa al numero delle gravidanze ed all'età della prima gravidanza e può significare una riduzione che va dal 30 al 60%
- Isterectomia: l'asportazione del utero si associa ad una diminuzione dell'insorgenza di neoplasia ovarica. Anche la legatura tubarale bilaterale è una misura anticoncezionale, relazionata alla protezione contro il tumore ovarico, ma non si conoscono i meccanismi.
- Asportazione ovarica: L'unica misura capace di abbassare oltre il 90% del rischio di donne con familiarità e mutazione genetica è la castrazione.
- Farmaci sperimentali: Per ora non sono in commercio e non possono essere somministrati al di fuori da studi clinici controllati.

### **Terapia del carcinoma ovarico:**

**La terapia corretta e più efficace del carcinoma ovarico si basa nell'opportuna combinazione tra chirurgia e chemioterapia.**

La radioterapia non ha un ruolo preciso né di utilità in questa malattia.

La chirurgia è il trattamento primario standard e metodo di stadiazione ottimale per qualsiasi forma tumorale ovarica.

Qualora si raggiunga la diagnosi per via laparoscopica, potrà rendersi opportuno convertire l'intervento e proseguirlo in via laparotomica o inviare la paziente in un centro di riferimento.

**La laparotomia:** Si tratta di una incisione (taglio) addominale, generalmente longitudinale per la linea media, che dal pube arriva al torace.

Ad oggi, una ampia apertura addominale appare relazionata con una migliore chirurgia primaria. Le tipologie laparotomiche sono:

A) Laparotomia esplorativa: consente di fare diagnosi di certezza.

B) Laparotomia di stadiazione: consente di caratterizzare la malattia, lo stato di avanzamento ed asportare la maggior parte macroscopica di malattia.

C) Laparotomia di debulking: è una chirurgia molto aggressiva adatta a trattare una malattia aggressiva e disseminata anche oltre la cavità addominale. Il debulking chirurgico ottimale si ottiene quando non si lascia malattia residua visibile.

### **Ruolo della laparoscopia:**

Le tecniche laparoscopiche sono tecniche d'indagine largamente utilizzate nella diagnosi della patologia ovarica.

Ogni qualvolta si asporta una massa (cistica, solida e soprattutto mista) ovarica per via laparoscopica si deve far esaminare "al congelatore" in forma estemporanea. Solo così si ridurranno ai limiti minori possibili le possibilità di disseminazione endocavitaria di una eventuale neoplasia intracistica.

Nel percorso diagnostico-terapeutico della neoplasia ovarica, la laparoscopia può considerarsi una tecnica adeguata alla diagnosi, alla stadiazione della malattia ed alla valutazione dell'estensione della malattia.

La laparoscopia può ottenere una chirurgia completa ed appropriata in alcuni casi iniziali, suscettibili di un trattamento conservativo ed in alcuni casi di tumori borderline.

La laparoscopia risulta efficace per effettuare il "II Look" (metodica discussa) e per la diagnosi ed exeresi di recidive di piccole dimensioni intraddominali e pelviche.

Il "Second Look" è una tecnica di controllo dopo remissione clinica, ancora non universalmente accettata. Qualora venisse proposta, troverà nella laparoscopia, una alternativa valida alla chirurgia convenzionale.

**Chirurgia d'intervallo** e chirurgia di completamento: Quando al primo intervento la paziente è stata giudicata chirurgicamente inoperabile e passati alla chemioterapia specifica, dopo alcuni cicli di terapia farmacologica, si potrà offrire un intervento d'intervallo o di completamento.

L'obiettivo di questo momento chirurgico è quello di asportare, risecare ed eventualmente completare quello che non è stato possibile effettuare nel primo intervento.

Appartiene a questo tipo di chirurgia il **De-Bulky** che serve ad asportare la massa residuale tumorale per dare maggiore spazio teorico alla chemioterapia.

Tutte queste tecniche sono in permanente revisione e discussione.

### **La chemioterapia è la "vera terapia" in questa malattia.**

I farmaci chemiostatici distruggono le cellule tumorali dovunque siano, e dove il bisturi non può arrivare.

La combinazione dei farmaci colpisce da più lati la malattia, blocca la capacità riproduttiva del tumore e lo raggiunge dovunque.

Sfortunatamente i farmaci che si utilizzano per trattare la neoplasia ovarica, determinano effetti collaterali importanti.

Per quanto severi siano questi effetti, la chemioterapia è utile e temporanea.

Per attenuarli e renderla più tollerabile, la chemioterapia viene dosata in proporzione al paziente ed amministrata in cicli con spazi di tempo libero di terapia variabili per permettere il recupero delle condizioni generali della paziente.

Le pazienti che rispondono bene alla chemioterapia hanno una prognosi migliore.

I protocolli di chemioterapia di II linea vengono a coprire uno spazio terapeutico quando la malattia diventa resistente o refrattaria ad alcuni farmaci della prima linea.

Una nuova area di studio nella terapia del carcinoma ovarico è rappresentata dalla terapia genica. Importanti progressi dell'ingegneria genetica stanno dando ai ricercatori nuovi e rivoluzionari strumenti di cura.

### **Controlli e Follow-Up:**

Le pazienti con “remissione completa”, o sia, che hanno risposto alle terapie chirurgiche e chemioterapie, necessitano di un regolare controllo medico chiamato Follow Up.

La frequenza delle visite mediche dipenderà dei protocolli del Centro Assistenziale in cui si ha effettuato la terapia.

In generale si preferisce fare un controllo ogni 3 – 4 mesi per i primi due anni e poi ogni 6 mesi per un periodo non minore a 5 – 6 anni.

Il Ca 125 è un marcatore molto importante nella maggior parte delle paziente affette da neoplasia ovarica. Sarà controllato il suo “andamento” per quasi tutto il follow-up.

La TC e la PET possono essere esami molto importanti per la diagnosi e la localizzazione di eventuali recidive.

L'utilizzo di estrogeni in pazienti giovani si è rivelato utile a migliorare la loro qualità della vita. (vampate di calore ed osteoporosi)

L'indicazione a farmaci ormonali, dovrà essere valutata caso per caso e non esiste un accordo o una linea guida specifica internazionale alla quale fare riferimento per consigliare o sconsigliarla.

La sessualità nelle donne operate da carcinoma ovarico è un tema delicato che passa per diversi momenti. La maggior parte delle copie stabili scoprono che parlare delle loro difficoltà possa aiutare ad intraprendere una rinnovata sessualità.

Per quanto riguarda le recidive, l'indicazione al trattamento combinato di chirurgia e chemioterapia dipenderà di numerosi fattori, come il tempo trascorso dall'ultima terapia, della sede della recidiva, e del loro numero e dimensioni, come da altre condizioni generali e contingenti della paziente.

Questo documento **NON sostituisce il colloquio** interpersonale e si propone come elemento per incentivare il dialogo e la comunicazione medico-paziente.

Le nozioni generali qui contenute sono da considerare solo informative, e si rammenta che ogni caso rappresenta una situazione unica ed individuale, che come tale merita sempre essere discussa con il proprio medico di fiducia.

Dr. Gustavo Mascotti.

02.70601599 – 348.8400274