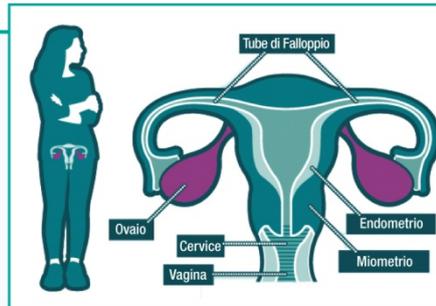


## TUMORE OVARICO

### Scheda patologia

#### Ovaie: ghiandole della vita

- Le ovaie sono due piccoli organi che si trovano nell'addome
- Hanno una funzione riproduttiva: durante l'età riproduttiva producono le cellule uovo, pronte per essere fecondate
- Con l'avanzare dell'età finisce la produzione di cellule uovo: inizia la fase della vita di una donna conosciuta come menopausa
- L'ovaio si può ammalare e può nascere un tumore, ossia un aumento incontrollato delle cellule dell'ovaio stesso

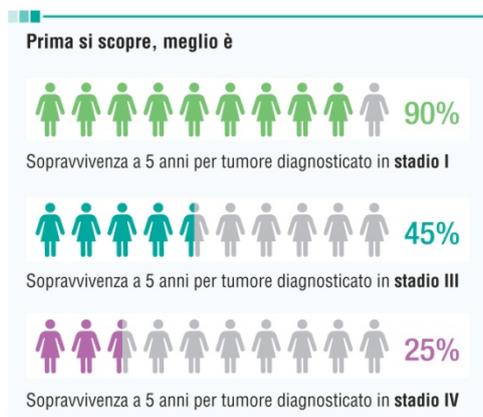


### LA NEOPLASIA FEMMINILE A PEGGIOR PROGNOSI NEL MONDO

Il carcinoma ovarico è la neoplasia che colpisce le ovaie, cioè gli organi riproduttivi femminili situati nell'addome. Il tumore ovarico è il sesto tumore più diagnosticato tra le donne ed è la 5<sup>a</sup> causa di morte per tumore nelle donne di età 50/69 anni. Il tumore ovarico è la neoplasia ginecologica femminile a peggior prognosi nel mondo occidentale: la sopravvivenza a 5 anni non supera il 40% contro l'89% del tumore al seno. Ogni anno, nel mondo, colpisce oltre 250.000 donne e ne uccide 140.000. In Italia 42.580 convivono con questo tumore (Registro Tumori 2015) e ogni anno si diagnosticano 6.000 nuovi casi (Globocan 2012).

Il tumore ovarico è un tumore molto insidioso perché è caratterizzato da sintomi aspecifici e perché non esistono attualmente strumenti di prevenzione (come il vaccino o come il pap test per il tumore della cervice) né test di screening precoce (come la mammografia per il tumore al seno). Per tali motivi il carcinoma ovarico in più del 60% dei casi viene diagnosticato tardivamente quando è già in stadio avanzato e le possibilità di cura sono molto ridotte.

Solo una diagnosi tempestiva può migliorare le probabilità di sopravvivenza: infatti se il tumore ovarico viene diagnosticato in stadio iniziale la possibilità di sopravvivenza a 5 anni è del 75-95% mentre la percentuale scende al 25% per tumori diagnosticati in stadio molto avanzato.



## TIPOLOGIA DEI TUMORI DELL'OVAIO

Il tumore dell'ovaio insorge quando le cellule dell'ovaio crescono e si dividono in modo incontrollato. I tumori dell'ovaio possono essere di molti tipi. Secondo la classificazione accettata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità si distinguono due categorie di tumori: i primitivi e i secondari che si differenziano dai primi perché giungono all'ovaio dopo essere apparsi in altre parti dell'organismo. Dal punto di vista istologico i tumori dell'ovaio si suddividono in epiteliali, stromali e germinali. I tumori **epiteliali** derivano da un malfunzionamento dell'epitelio mulleriano (tessuto che riveste l'ovaio), possono presentarsi in forma benigna o maligna e rappresentano il 50% delle neoplasie che colpiscono l'ovaio. Hanno una maggiore incidenza in donne in età compresa tra 55 e 65 anni. I tumori **stromali** hanno origine in un altro tessuto della struttura dell'ovaio. Sono neoplasie più rare e rappresentano il 4% dei tumori maligni che possono colpire l'ovaio. I tumori **germinali** derivano dalle cellule che danno origine agli ovuli. Sono anch'essi più rari rappresentando il 5% dei tumori maligni dell'ovaio. Questo tipo si manifesta soprattutto in giovane età. Un esempio è rappresentato dal disgerminoma che colpisce bambine o adolescenti nel 70-90% dei casi.

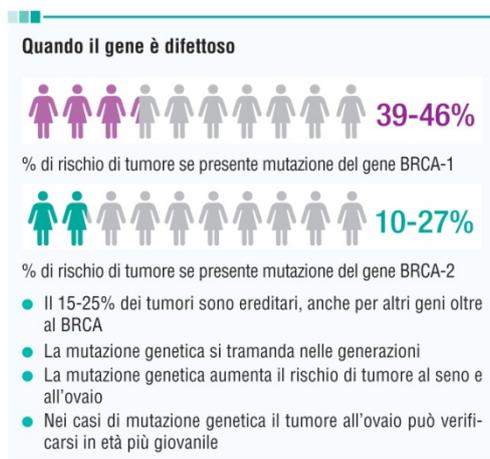
## PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO

Le cause che determinano la divisione e moltiplicazione incontrollata delle cellule nell'ovaio non sono ancora note. Ciò che si sa è che un certo numero di fattori aumentano il rischio di sviluppare questa forma di tumore.

**Età** – Un primo fattore di rischio è rappresentato dall'età in quanto il picco di incidenza della malattia si registra tra i 50 e i 60 anni, dunque nelle donne in età peri o post menopausale. Tuttavia alcuni tipi di tumore dell'ovaio possono presentarsi in donne più giovani.

**Storia familiare** – Il 15-25% dei tumori all’ovaio ha come principale fattore di rischio la familiarità. Donne con madre e/o sorella e/o figlia affetta/e da tumore dell’ovaio, della mammella o dell’utero hanno maggiori probabilità di contrarre la neoplasia.

**Alterazioni del patrimonio genetico** – Le alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 di origine ereditaria aumentano il rischio di malattia fino a 50 volte. In termini percentuali l’aumentato rischio è pari al **39-46% in presenza di una mutazione del gene BRCA1** e al **10-27% se è presente una mutazione del gene BRCA2**. Essere portatori di una mutazione di tali geni comporta una maggiore probabilità, ma non la certezza, di ammalarsi. Per accertare l’esistenza di tali alterazioni si effettua il **test genetico BRCA1 e BRCA2**, un semplice esame del sangue che permette di individuarne l’esistenza e, in caso positivo, di identificare le possibili opzioni di prevenzione.



**Storia riproduttiva** – Oltre alla familiarità e al rischio genetico bisogna considerare il sistema endocrino che si occupa della produzione e distribuzione di ormoni nell’organismo. In genere ovulazioni ripetute sembrano essere associate ad un rischio maggiore di contrarre la malattia. Alcuni studi hanno mostrato un’incidenza maggiore di tumore all’ovaio in donne soggette a menarca precoce (prima mestruazione) e/o menopausa tardiva. Esiste anche una correlazione tra endometriosi e tumore all’ovaio.

**Stili di vita** – L’obesità, il fumo, l’assenza di esercizio fisico sono ulteriori fattori che aumentano il rischio di sviluppare questa neoplasia.

## FATTORI DI PROTEZIONE

Non esistendo strategie preventive efficaci per il tumore dell’ovaio oggi sono disponibili 4 strategie di riduzione del rischio di tumore all’ovaio. Tali strategie sono importanti soprattutto per le donne sane nelle quali il test genetico BRCA abbia rilevato una importante predisposizione genetica alla malattia.

**Sorveglianza** – Alle donne sane ma con aumentato rischio di tumore ovarico a causa della propria storia familiare o perché portatrici di mutazione genetica si raccomanda di sottoporsi a esami specifici regolarmente e in un centro specializzato: questa strategia si chiama sorveglianza e ha come obiettivo la diagnosi tempestiva. In altre parole si cerca di scoprire il tumore quando è ancora in stadio iniziale e quindi con buone probabilità di guarigione.

**Chemioprevenzione** – L’uso della pillola anticoncezionale esercita un’azione chemio profilattica, aiuta cioè le donne sane a ridurre il rischio di insorgenza del tumore sia in generale che in presenza di alterazione del gene BRCA che aumenta la predisposizione alla malattia. Questo effetto protettivo si spiega con il fatto che la pillola anticoncezionale blocca l’ovulazione e quindi il meccanismo di danneggiamento-riparazione delle cellule che ricoprono la superficie delle ovaie. L’effetto protettivo esercitato dalla pillola anticoncezionale è proporzionale alla lunghezza del periodo di assunzione, ovvero maggiore è il tempo d’uso, maggiore è la riduzione del rischio di tumore.

**Chirurgia profilattica** – Per chirurgia profilattica si intende l’asportazione di un organo sano (o presunto tale). Nelle donne con mutazione BRCA 1 o BRCA2 l’asportazione delle ovaie e delle tube uterine, cioè l’annessiectomia bilaterale, riduce del 96% il rischio di tumore all’ovaio e del 56% il rischio di tumore al seno. L’annessiectomia bilaterale è oggi consigliata nelle donne con mutazione del gene BRCA1 e BRCA2 che hanno già avuto gravidanze o che hanno superato l’età fertile. L’annessiectomia induce la menopausa (menopausa chirurgica) quando la donna ha ancora il ciclo mestruale. Quando invece la donna è già in menopausa l’intervento non cambia l’assetto ormonale.

**Gravidanza e allattamento** – La gravidanza e la pluriparità giocano un ruolo importante come fattore protettivo del tumore dell’ovaio proprio per la riduzione del numero di ovulazioni. Lo stesso vale per un prolungato allattamento che, da studi effettuati, sembra incidere positivamente nel proteggere dalla malattia.

**Stile e scelte di vita** – Adottare uno stile di vita sano è un’ottima strategia per ridurre il rischio di tumore all’ovaio. I dati disponibili attualmente raccomandano una riduzione del peso corporeo quando necessario, una regolare attività fisica (30 minuti al giorno di attività aerobica) e un’alimentazione sana.

## SINTOMI

Per il tumore dell’ovaio non esiste un elenco chiaro e preciso dei sintomi ai quali prestare attenzione. Tuttavia è opportuno che ogni donna sappia riconoscere alcuni segnali che possono indicare il manifestarsi della malattia e rivolgersi al proprio medico. Nello stadio iniziale, quando è localizzato all’ovaio, il tumore ovarico è generalmente asintomatico. I sintomi più comuni che si possono manifestare nelle forme più avanzate sono: **gonfiore addominale, persistente oppure intermittente; necessità di urinare spesso; dolore addominale**. Sintomi meno comuni sono: **inappetenza; perdite ematiche vaginali; variazioni delle abitudini intestinali**. Quando questi sintomi compaiono costantemente ogni giorno per più di 12-15 giorni al mese e per più due o tre mesi consecutivi, si consiglia di contattare il proprio medico di fiducia.

## DIAGNOSI

In caso di sintomi ricorrenti si eseguono dapprima indagini di routine che comprendono una visita medica dell’addome e una visita ginecologica. Se si sospetta un tumore, le indagini utilizzate per arrivare alla diagnosi di carcinoma ovarico sono l’ecografia pelvica e il controllo dei marcatori tumorali (CA125, CA19.9, HE4, CE15.3 e CEA) eseguito attraverso un semplice prelievo del sangue, se il quadro ecografico è sospetto. Se permane il dubbio si associa una TAC addominale ed eventualmente una PET che permette di valutare aree ad elevata attività metabolica in modo molto affidabile. **Una nota importante riguarda il Pap test, esame che, per questa tipologia di tumore, non ha alcuna validità diagnostica.**

La preoccupazione principale è quella di capire se si è di fronte ad una neoplasia circoscritta o se la malattia ha già preso piede diffondendosi nella zona pelvica e oltre. Per questo in questa fase vengono eseguite una gastroscopia ed una colonscopia per escludere una primitività da parte dell'apparato gastrointestinale.

## STADI DELLA MALATTIA

Il carcinoma ovarico può essere diagnosticato in diversi stadi. Per "stadio" si definisce lo stato di diffusione della malattia ovvero:

- **Stadio I:** limitato alle ovaie.
- **Stadio II:** su una o entrambe le ovaie ed esteso anche agli organi pelvici.
- **Stadio III:** su una o entrambe le ovaie, esteso agli organi pelvici e/o con metastasi ai linfonodi della stessa zona.
- **Stadio IV:** con la presenza di metastasi anche a distanza dalla zona delle ovaie (fegato, polmoni).

Una buona o una cattiva prognosi dipendono dallo stadio del tumore al momento della diagnosi che deve essere il più tempestiva possibile. Se la malattia viene diagnosticata in stadio iniziale, cioè in pazienti con un tumore in stadio IA o IB, limitato cioè alle ovaie e con assenza di ascite e capsula intatta, la possibilità di sopravvivenza a 5 anni è di circa il 90%. Se la malattia viene diagnosticata in pazienti con tumore in stadio IC, cioè con rottura della capsula, la possibilità di sopravvivenza a 5 anni scende al 75-80%. Se la malattia viene diagnosticata in stadi avanzati la prognosi dipende dal tipo di tessuto intaccato, dai livelli di marker tumorali e da quanta massa tumorale è stata asportata chirurgicamente. Si calcola comunque che per tumore diagnosticato in stadio III la sopravvivenza a 5 anni sia pari al 45% e per una diagnosi in stadio IV la possibilità di sopravvivenza a 5 anni sia del 25%.

### Se ne può uscire bene

- Una buona prognosi o una cattiva prognosi dipendono dallo stadio del tumore al momento della diagnosi, che deve essere il più precoce possibile
- Se la malattia viene diagnosticata in **stadi iniziali**:



- ▶ le pazienti con un tumore in stadio IA o IB, limitato cioè alle ovaie e con assenza di ascite e capsula intatta, hanno una possibilità di sopravvivenza a 5 anni di circa il 90%



- ▶ le pazienti con un tumore in stadio IC, cioè con rottura della capsula, hanno una possibilità di sopravvivenza a 5 anni di circa il 75-80%
- Se la malattia viene diagnosticata in **stadi avanzati** la prognosi dipende
  - ▶ dal tipo di tessuto intaccato
  - ▶ da quanta massa tumorale è stata asportata
  - ▶ dai livelli di marker tumorale nelle analisi

## TERAPIA

**Trattamento chirurgico** – La chirurgia rappresenta uno step centrale del trattamento del tumore ovarico. Essa è utilizzata per porre la diagnosi della malattia e per la stadiazione del tumore ovarico, oltre che per rimuoverlo più radicalmente possibile. Nelle pazienti con malattia in stadio avanzato, la chirurgia, oltre a valutare l'estensione della malattia, è finalizzata all'asportazione di tutto il tumore visibile (chirurgia citoriduttiva o di debulking). **Se la malattia viene asportata radicalmente il guadagno in termini di sopravvivenza per la paziente arriva a 40 mesi** rispetto a pazienti in cui l'intervento chirurgico non ha asportato completamente la malattia. Anche nelle pazienti con malattia allo stadio iniziale, la chirurgia svolge un ruolo fondamentale. Permette infatti una corretta stadiazione al fine di impostare un adeguato management post-operatorio. Inoltre, in mani esperte, l'approccio chirurgico può essere "modulato" in funzione della diffusione di malattia, dell'età della paziente e del suo desiderio riproduttivo.

**Trattamento farmacologico** – La chemioterapia di prima e seconda linea rimane, dopo la chirurgia, il trattamento cardine per il trattamento del carcinoma ovarico e si avvale di un trattamento farmacologico standard a base di paclitaxel e carboplatino, a tutt'oggi la combinazione terapeutica di riferimento. Ma negli ultimi anni, per lo più in associazione alla chemioterapia, si sono affermate nuove terapie dette "a bersaglio molecolare". Si tratta di farmaci rivolti verso un bersaglio specifico identificato come particolarmente importante nella genesi o nella progressione di una determinata neoplasia. Come per molte forme di cancro, anche per il tumore ovarico un bersaglio molto importante è rappresentato dall'angiogenesi, ovvero dalla crescita dei vasi sanguigni creati dal tumore per rifornirsi delle sostanze nutritive e dell'ossigeno di cui ha bisogno per crescere e diffondersi. La recente terapia anti-angiogenica che aggredisce la malattia arrestando il processo di sviluppo dei vasi sanguigni offre quindi una nuova importante opportunità. Un'altra terapia ancor più recente è rappresentata dai PARP inibitori, farmaci che sfruttano il deficit di riparo del DNA - la cosiddetta ricombinazione omologa tipica delle pazienti con mutazione **BRCA1** e **BRCA2** - per eliminare in modo più efficace le cellule del tumore ovarico. Quando si utilizzano degli inibitori delle PARP in pazienti con mutazione **BRCA1** e **BRCA2**, entrambi i sistemi di riparo del DNA diventano inefficaci, favorendo la morte cellulare. Oggi grazie al **test BRCA1** e **BRCA2**, è possibile selezionare le pazienti che possono beneficiare maggiormente del trattamento con PARP inibitori. Sia le terapie antiangiogeniche che con PARP inibitori sono disponibili oggi in Italia.

**Trattamento psicologico** – Trattamento non significa solo intervento chirurgico e chemioterapico ma anche altri tipi di supporto sia fisico che psicologico a seconda delle esigenze del paziente: da un supporto psicologico individuale a gruppi psico-educazionali per arrivare alla psicoterapia di gruppo e a un supporto alle coppie. Vivere una dimensione di gruppo aiuta psicologicamente ad eliminare il senso di solitudine e di esclusione che spesso nasce già al momento della diagnosi di tumore e rivitalizza fisicamente grazie a sedute dedicate a tecniche di rilassamento muscolare e tecniche di respirazione.



## **L'IMPORTANZA DEL CENTRO DI CURA SPECIALISTICO**

In tempi più recenti medici e ricercatori hanno condiviso la convinzione che l'eterogeneità dei tumori ovarici ne fa una malattia molto complessa che ha un diverso andamento clinico e una diversa risposta alla terapia nelle diverse pazienti. Pertanto il tumore ovarico richiede sempre più trattamenti personalizzati (targeted therapies) che solo i centri di cura specializzati sono in grado di fornire. In questi centri si lavora sia per individuare nuove modalità di trattamento (come ad esempio le terapie personalizzate per le pazienti con tumore ovarico derivante da mutazione dei geni BRCA) sia per identificare l'esatto profilo genetico delle pazienti che ha un impatto importante sulla scelta del tipo di terapia. **In fase di cura è importante rivolgersi, sin dall'inizio, a questi centri che sono dotati di tutta una serie di requisiti sia a livello chirurgico che di terapia medica che di supporto fisico e psicologico.**