**Tumore ovarico**

Il carcinoma ovarico è un tumore che colpisce le ovaie, gli organi riproduttivi femminili situati nell’addome.

**Nel 70% dei casi è di origine sporadica e si sviluppa in una popolazione femminile non più̀ giovane. La prevalenza si colloca soprattutto nella fascia d’età 60-74 anni**. Ma le forme associate a una predisposizione genetica o familiare hanno un’insorgenza più precoce e possono colpire le donne già a 40 anni o anche prima.

Se viene riconosciuto e diagnosticato nelle prime fasi, questo tumore può avere una prognosi favorevole. Molto spesso, però, **il tumore ovarico all’inizio non dà sintomi riconoscibili**, ed è soprattutto per questo motivo che nel **70% dei casi la malattia viene diagnosticata in fase già avanzata**.

Anche se il tumore ovarico resta uno dei più aggressivi tumori femminili, negli ultimi anni, le innovazioni nelle tecniche chirurgiche e l’avvento delle terapie di mantenimento orale con nuovi farmaci hanno permesso di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita per molte pazienti.

Oggi sono disponibili terapie orali a bersaglio molecolare che si sono dimostrate efficaci su tutte le pazienti, indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni genetiche, e che utilizzate in fase di mantenimento dopo la chemioterapia migliorano sopravvivenza e qualità di vita.

**QUALI SONO LE TIPOLOGIE DI TUMORE OVARICO?**

Vi sono diversi tipi di tumore ovarico. A seconda della sede di origine, i tumori ovarici si distinguono in epiteliali (l’epitelio è il tessuto che riveste l’ovaio), germinali (derivano dalle cellule che danno origine agli ovuli) e stromali (hanno origine in un altro tessuto della struttura dell’ovaio).

Un’altra differenza è legata alla presenza di mutazioni genetiche classificate come HRD (deficit di ricombinazione omologa), che comprendono un’ampia gamma di anomalie genetiche, incluse le mutazioni BRCA, legata a mutazioni nei geni BRCA1-2.

Immagine che contiene dispositivo

Descrizione generata automaticamente

Recenti studi hanno rilevato che il 15-25% dei tumori ovarici sono di origine genetico ereditaria, cioè sono causati da mutazioni genetiche. Anomalie di questi geni (detti oncosoppressori, perché riescono a bloccare la crescita incontrollata delle cellule tumorali), possono essere ereditate dal padre o dalla madre e determinano un maggiore rischio di sviluppare il tumore ovarico in età più precoce.

Quando questi geni sono mutati, infatti, le cellule non sono in grado di riparare i danni al DNA e vanno incontro alla trasformazione tumorale.

È importante sottolineare che essere portatrici di queste mutazioni non equivale a ereditare o ad avere un tumore ma ad avere un rischio maggiore di sviluppare alcune neoplasie, rispetto alle persone non mutate.

**RISCHIO GENETICO**

I geni BRCA1 e BRCA2 controllano la proliferazione cellulare e agiscono da freno sulla moltiplicazione incontrollata delle cellule che causano l’insorgenza dei tumori, per questo questi geni sono detti oncosoppressori e la loro funzione si esprime principalmente su seno ed ovaio. Quando questi geni sono mutati aumenta la possibilità di sviluppare un tumore.

Oltre che i geni BRCA, anche altri geni possono essere coinvolti nel tumore ovarico. Ad esempio, la mutazione dei geni MLH1, MLH3, MSH2 e MSH6 causa la “Sindrome di Lynch” che aumenta il rischio di carcinoma del colon-retto, di carcinoma ovarico e carcinoma dell’endometrio.

La mutazione del gene STH11 è causa della “Sindrome di Peutz-Jeghers” che aumenta il rischio di carcinoma del colon-retto, gastrico, esofageo, del piccolo intestino e dell’ovaio.

La mutazione del gene PTEN causa la “Sindrome di Cowden” che aumenta il rischio di carcinoma della tiroide, ovarico e mammario. Infine, la mutazione MUTYH associata a poliposi è responsabile di un aumentato rischio di carcinoma del colon-retto e piccolo intestino, di carcinoma vescicale ed ovarico.

**MUTAZIONE BRCA E TUMORE OVARICO: RISCHIO ONCOLOGICO E TEST GENETICO**

Il test BRCA ha una duplice valenza: terapeutica e preventiva, ovvero viene utilizzato sia per meglio indirizzare le terapie oncologiche delle donne con tumore ovarico che per impostare programmi di prevenzione nei loro familiari. Il test somatico, che consiste nell’analisi del tessuto tumorale e consente di rilevare le mutazioni circoscritte alle cellule tumorali, viene eseguito in prima battuta e consente di impostare una terapia appropriata. Al test somatico, in caso di positività, dovrebbe seguire il test germinale che consiste in un semplice prelievo di sangue e serve a rilevare l’alterazione genetica ereditata dai genitori, presente in tutte le cellule dell’organismo, che predispone in maniera ereditaria al rischio di tumore: in caso di positività si attiva un sistema di sorveglianza e prevenzione rivolto alle famiglie portatrici per prevenire l’insorgenza delle neoplasie.

Il test BRCA viene proposto solitamente nel corso di una consulenza genetica (fatta da un genetista, da un oncologo, o un ginecologo con competenze oncologiche) che ha l’obiettivo di spiegare quali sono i motivi per cui viene proposto il test, quali sono i risultati possibili e le azioni che si possono intraprendere a fronte dei diversi risultati, sia per le persone con tumore ovarico che per i suoi familiari.

Nei familiari sani di pazienti con carcinoma ovarico BRCA mutate, viene avviato un percorso con consulenza genetica ed effettuazione di test BRCA.

Il test BRCA può essere effettuato entro il Sistema Sanitario Nazionale, con criteri di accesso diversi al test a seconda della Regione di residenza. Il regime di rimborsabilità per il test BRCA varia, infatti, da Regione a Regione.

Donne sane che risultano positive al test BRCA possono decidere, in modo consapevole grazie al supporto del sanitario di riferimento, quale strada intraprendere tra le opzioni possibili: la chirurgia profilattica e la sorveglianza.

**QUALI SONO LE CAUSE E I FATTORI DI RISCHIO?**

Il tumore ovarico insorge quando le cellule dell’ovaio crescono e si dividono in modo incontrollato. Mentre non sono ancora note le cause di questa divisione e moltiplicazione incontrollata, sono stati identificati alcuni fattori di rischio.

* **Età**: il carcinoma ovarico colpisce in maggioranza donne di età superiore ai 55 anni e dopo la menopausa. Ma le forme associate a una predisposizione genetica o familiare possono presentarsi anche in donne più giovani.
* **Gravidanze e menopausa**: sono a maggior rischio le donne che non hanno avuto figli, che non hanno mai preso la pillola anticoncezionale, che hanno avute le prime mestruazioni in età precoce o che hanno iniziato la menopausa in età più avanzata rispetto alla media.
* **Storia familiare**: il rischio aumenta per le donne che hanno avuto due o più familiari colpiti da tumore dell’ovaio, della mammella, del colon o dell’utero.
* **Stili di vita:** anche obesità, fumo, assenza di esercizio fisico aumentano il rischio di sviluppare questo tumore.

**COME SI MANIFESTA?**

Nelle fasi iniziali, il tumore ovarico può non dare sintomi o causare sintomi aspecifici spesso comuni ad altre patologie minori che rendono difficile la diagnosi precoce.

La frequenza e la combinazione di alcuni segnali, specie se si manifestano per periodi prolungati, possono rappresentare un campanello d’allarme che dovrebbe suggerire di rivolgersi al medico.

I sintomi più comuni includono:

* **gonfiore addominale persistente;**
* **necessità di urinare spesso;**
* **fitte addominali.**

Sintomi meno comuni sono:

* **inappetenza;**
* **senso di immediata sazietà;**
* **perdite ematiche vaginali;**
* **variazioni delle abitudini intestinali.**

**COME VIENE DIAGNOSTICATO?**

Ad oggi per il tumore ovarico non esistono strumenti di prevenzione come il vaccino per il tumore della cervice uterina o il PAP test per il tumore dell’utero, così come non esistono test di screening precoci come la mammografia per il tumore al seno.

Quando il carcinoma ovarico viene rilevato in fase iniziale, può essere rimosso completamente con la chirurgia e questo può portare alla guarigione. L’iter diagnostico in caso di sintomi frequenti e ricorrenti prevede:

* **visita medica e ginecologica;**
* **ecografia ginecologica;**
* **valutazione dei marcatori tumorali;**
* **TAC addominale e PET;**
* **gastroscopia e colonscopia**.

Una corretta diagnosi di tumore dell’ovaio può essere completata dopo aver effettuato un’**ecografia transvaginale** e un controllo dei marcatori tumorali (**CA125, HE4 e CEA**) attraverso un prelievo di sangue periferico.

In caso di ulteriore dubbio, vengono eseguite anche una **TAC addominale** ed eventualmente una **PET**.

La diagnosi definitiva si ottiene attraverso l’esame istologico basato sul prelievo di un campione di tessuto tramite biopsia in laparoscopia oppure durante l’intervento chirurgico di asportazione del tumore.

Solitamente viene richiesto di effettuare un’analisi per identificare la presenza della mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 nel tessuto tumorale. Il test BRCA è raccomandato dalle principali Società Scientifiche nazionali e internazionali, ma la sua applicazione sul territorio italiano non è ad oggi uniforme tra le Regioni. Se, in seguito al test, risulta essere presente la mutazione di BRCA su tessuto tumorale, verrà effettuato un prelievo di sangue periferico per valutare anche la presenza di mutazione BRCA germinale, quindi ereditabile.

**GLI STADI DEL TUMORE OVARICO**

Il carcinoma ovarico può essere diagnosticato in diversi stadi. Una buona o una cattiva prognosi dipendono dallo stadio del tumore al momento della diagnosi.

**I tumori ovarici vengono suddivisi in 4 stadi:**

* **il primo stadio si riferisce ai tumori confinati a una o entrambe le ovaie;**
* **il secondo stadio si riferisce a un tumore che inizia a coinvolgere gli organi pelvici;**
* **il terzo stadio include i tumori che si estendono oltre la pelvi e/o con metastasi ai linfonodi della stessa zona;**
* **il quarto stadio si riferisce ai tumori che sono diffusi a organi “distanti” (fegato, polmone, etc).**

**LE TERAPIE**

Il tipo di trattamento dipende dallo stadio del tumore, dall’età e dalle condizioni generali della paziente.

**Chirurgia**

L’intervento chirurgico è un’opzione terapeutica essenziale, sia per i tumori ai primi stadi che in stadio avanzato. L’intervento è fondamentale anche per la diagnosi, perché permette di valutare lo stadio del tumore e la sua estensione. È stato inoltre dimostrato che la rimozione completa di ogni lesione tumorale permette di aumentare significativamente le aspettative di sopravvivenza.

Quando possibile, l’intervento è eseguito in laparoscopia, una tecnica poco invasiva che permette un pronto recupero da parte della paziente. Nel tumore confinato all’ovaio, qualora la paziente abbia il desiderio di avere figli, può essere valutata una chirurgia conservativa al fine della preservazione

del potenziale riproduttivo. Ma non tutte le pazienti sono candidate all’approccio conservativo, che deve essere valutato attentamente insieme al medico in base alla malattia.

L’intervento chirurgico può essere preceduto o seguito da cicli di chemioterapia, per ridurre la massa tumorale e il rischio di recidiva.

**Chemioterapia e sue associazioni**

La chemioterapia è un altro trattamento cardine per il carcinoma ovarico. A causa dell’elevato rischio di recidive, può essere prescritta anche nelle pazienti con tumore ai primi stadi. Si tratta di una terapia sistemica, somministrata per endovena, che impiega farmaci in grado di bloccare la crescita delle cellule tumorali o di ucciderle. Le terapie si somministrano a cicli e scadenze precise. La chemioterapia più impiegata per la cura del carcinoma ovarico in prima linea è costituita da farmaci a base di platino e taxani.

La chemioterapia viene associata a farmaci antiangiogenici che hanno come bersaglio i vasi sanguigni del tumore. Inibendo la crescita e la formazione di nuovi vasi, questi farmaci impediscono l’arrivo di nutrienti alle cellule tumorali, che quindi non possono sopravvivere e diffondersi.

Questi farmaci vengono somministrati per via endovenosa alle pazienti con carcinoma ovarico avanzato o metastatico in associazione alla chemioterapia e la sua somministrazione può essere portata avanti come strategia di mantenimento.

La chemioterapia in associazione con i farmaci antiangiogenici, può indurre complicazioni e non è proponibile a tutte la pazienti.

**La terapia di mantenimento orale**

La grande maggioranza delle pazienti con carcinoma ovarico ottiene una risposta clinica al trattamento di prima linea. Ma in circa l’80% dei casi dopo una fase di remissione la malattia riprende a progredire e il decorso successivo è caratterizzato da una alternanza di periodi sempre più brevi di remissioni e recidive.

La più grande evoluzione degli ultimi anni nel trattamento del carcinoma ovarico è rappresentata dall’avvento dei PARP-inibitori. Nella pratica clinica, tutte le pazienti riceveranno in un momento della loro storia oncologica un PARP-inibitore: o dopo una chemioterapia di prima linea o al momento della recidiva platino-sensibile. Le evidenze del loro utilizzo in modo precoce confermano sempre di più un maggiore beneficio clinico. I PARPi permettono di stabilizzare i risultati ottenuti con la chemioterapia e di aumentare la sopravvivenza libera da progressione della malattia e quindi la qualità di vita delle pazienti. In taluni casi le terapie di mantenimento in prima linea permettono l’eradicazione della malattia.

Le evidenze scientifiche confermano l’efficacia di alcune terapie di mantenimento sia per le pazienti che presentano la mutazione BRCA, che per quelle senza mutazione BRCA e che spesso presentano altre forme di mutazione genetica.

Le cellule tumorali hanno infatti molte mutazioni nel loro DNA: i farmaci inibitori di PARP sono particolarmente efficaci proprio perché colpiscono i meccanismi messi in atto dalle cellule tumorali per riparare il DNA. Con questi farmaci, le cellule del tumore non sono più in grado di correggere le mutazioni e ne accumulano talmente tante che l’organismo “programma” la loro morte per impedire che si diffondano.

L’utilizzo di inibitori di PARP nel trattamento delle recidive di carcinoma ovarico ha notevolmente prolungato l’intervallo libero da progressione. Tali farmaci hanno il grande vantaggio di essere disponibili in formulazione orale, sono molto ben tollerati e permettono di evitare le attese negli ambulatori oncologici.

Attualmente in Italia è possibile accedere a questo tipo di trattamento già dopo la chemioterapia con platino di prima linea (dopo la chirurgia) sia per le pazienti BRCA mutate che per le pazienti non mutate.

**La terapia nel caso di recidive**

Molte pazienti con carcinoma ovarico, soprattutto quelle in cui la malattia è stata diagnosticata in fase avanzata, vanno incontro a ricadute di malattia, che potrà essere trattata con chemioterapia associata o meno a farmaci antiangiogenici.

Qualora le pazienti siano state ancora trattate con chemioterapia a base di derivati del platino e abbiano presentato una riduzione di malattia, può essere prescritta una terapia di mantenimento con PARP-inibitori, con prolungamento della sopravvivenza libera da progressione.