



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

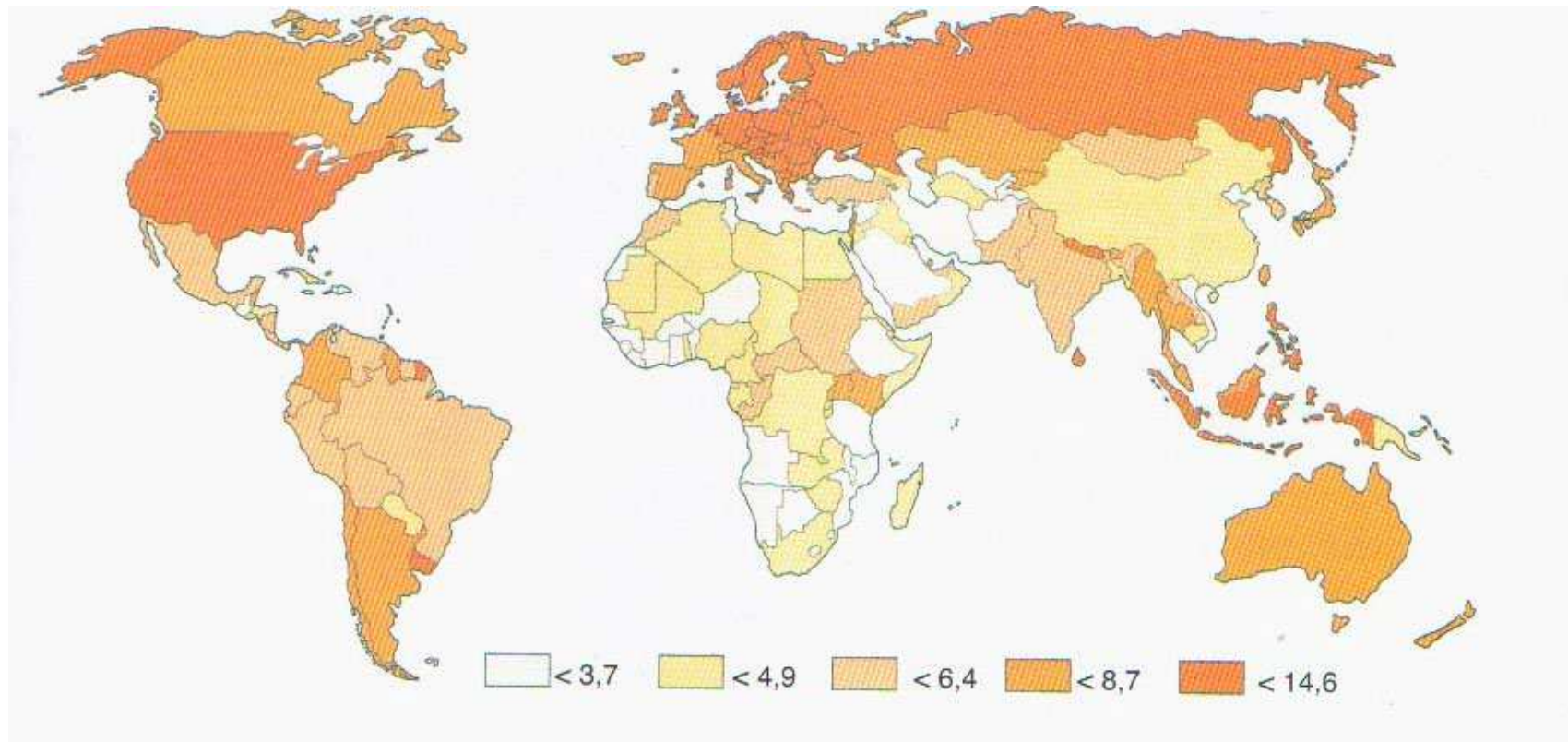
# Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

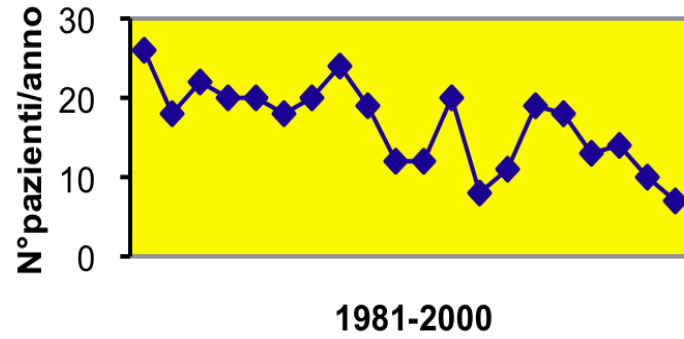
D.ssa Martinello

# Carcinoma dell'ovaio nel mondo

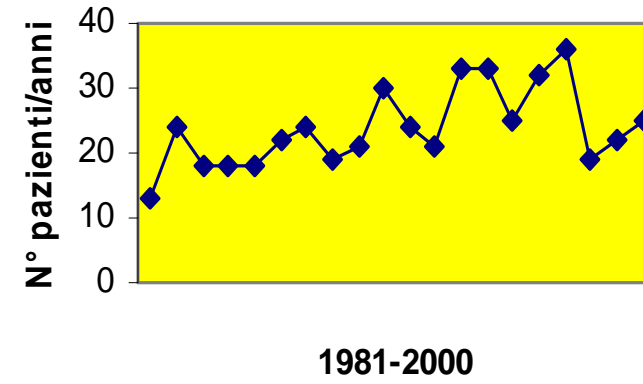
Tasso di incidenza per 100.000 donne (GLOBOCAN,2008)



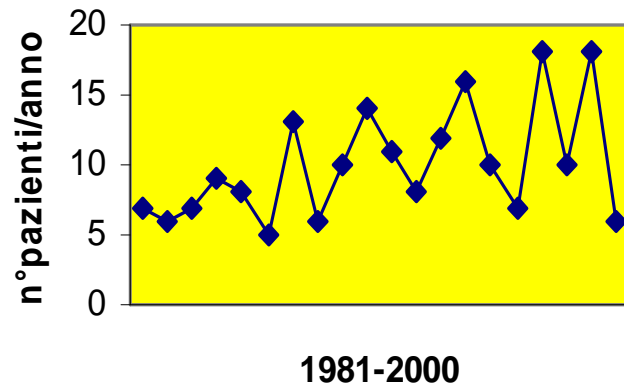
**Carcinoma della cervice**



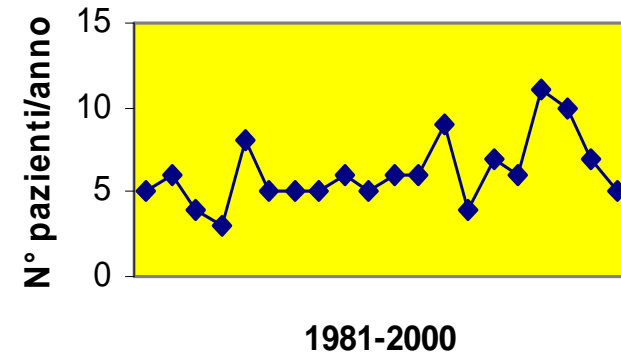
**Carcinoma dell'endometrio**



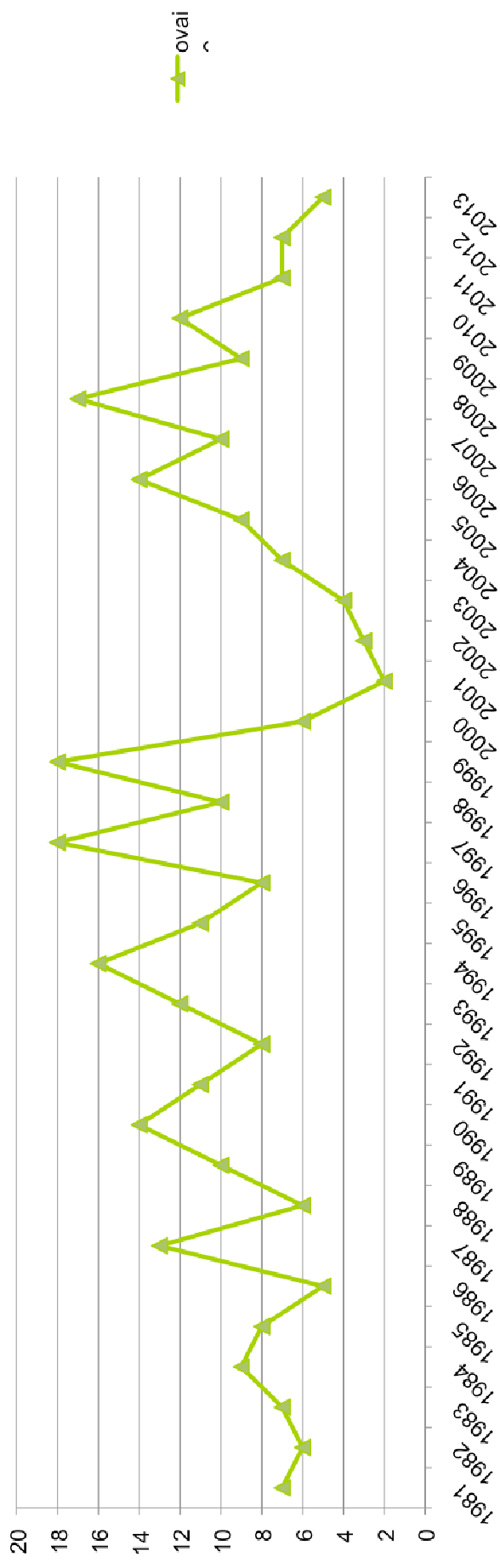
**Carcinoma ovarico**



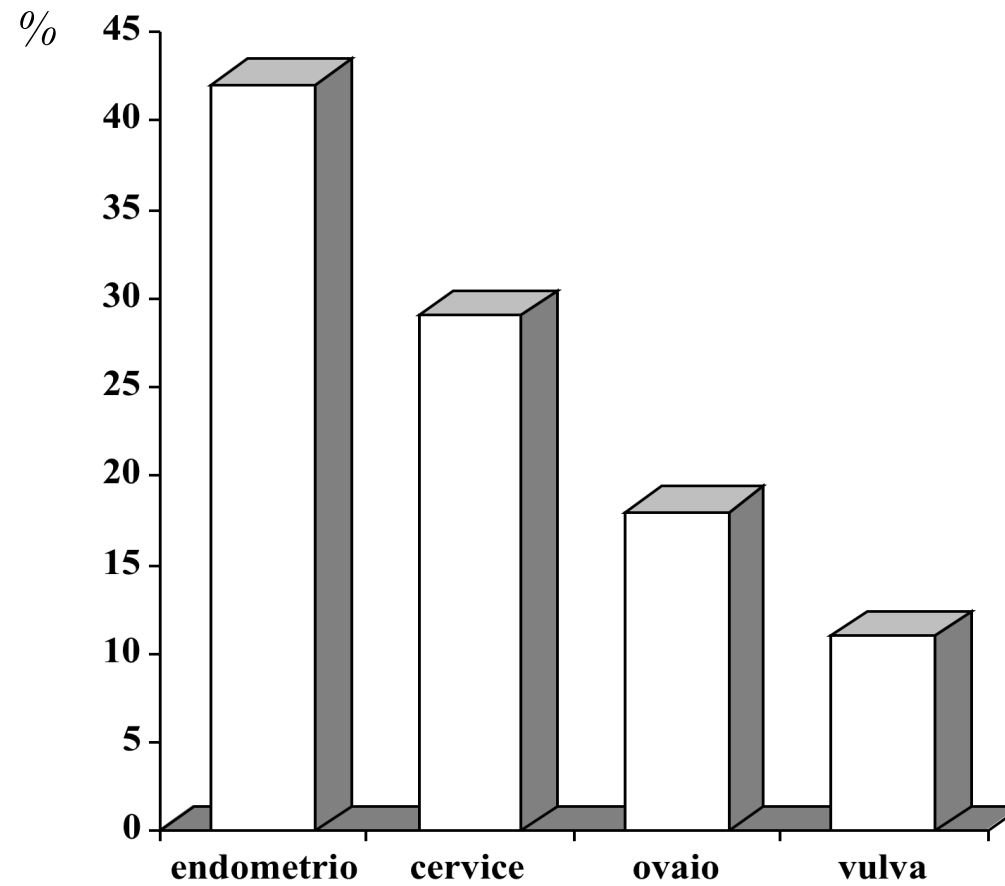
**Carcinoma della vulva**



## Andamento del numero dei casi di carcinoma ovarico trattati negli anni 1981-2013



*Casi trattati dal 1980 al 2014 presso la  
Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Ferrara*

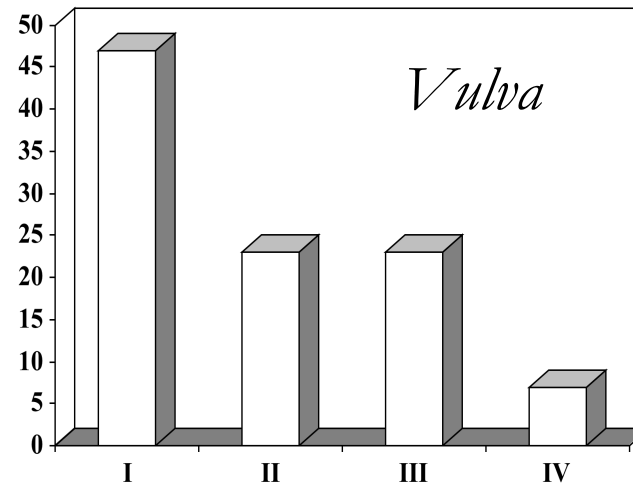
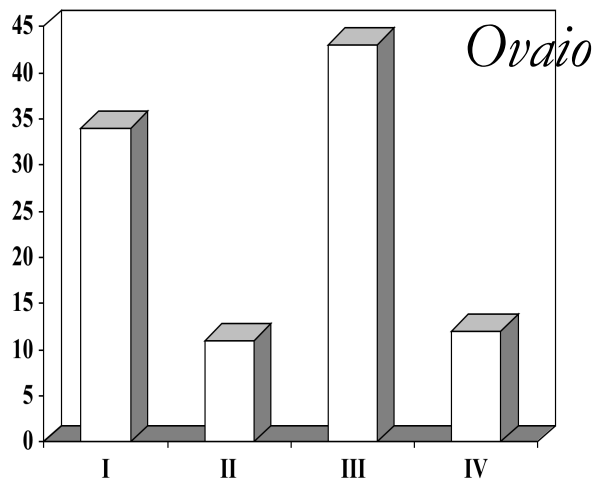
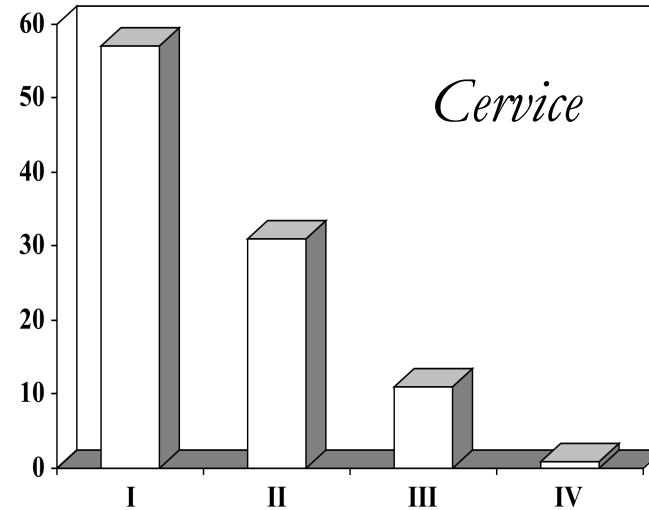
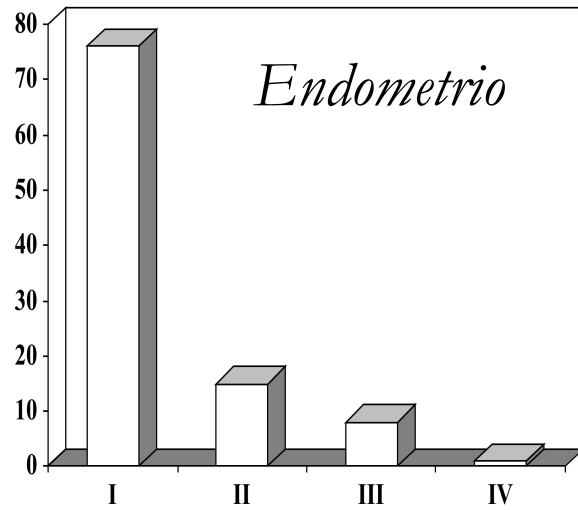


## ISTAT : Frequenza delle neoplasie dell'apparato genitale femminile in Italia

---

| <b>Tipo carcinoma</b> | <b>nuovi casi/anno</b> | <b>decessi/anno</b> |
|-----------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Endometrio</b>     | <b>5400</b>            | <b>1600</b>         |
| <b>Ovaio</b>          | <b>4150</b>            | <b>2700</b>         |
| <b>Cervice</b>        | <b>3700</b>            | <b>1700</b>         |

*Distribuzione degli stadi per tipo di carcinoma*



# Tumori epiteliali dell'ovaio (WHO,2003)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Tumore sieroso</b>            | Cistoadenoma benigno<br>Tumore a malignità borderline<br>Cistoadenocarcinoma                                      |
| <b>Tumore mucinoso</b>           | Cistoadenoma benigno<br>Tumore a malignità borderline<br>Cistoadenocarcinoma                                      |
| <b>Tumore endometriode</b>       | Cistoadenoma benigno<br>Tumore a malignità borderline<br>Cistoadenocarcinoma                                      |
| <b>Tumore a cellule chiare</b>   | Tumore benigno<br>Tumore a malignità borderline<br>Cistoadenocarcinoma  |
| <b>Tumore di Brenner</b>         | Tumore benigno<br>Tumore a malignità borderline<br>Tumore maligno<br>Tumore a cellule transizionali               |
| <b>Carcinoma indifferenziato</b> | Tumore maligno di natura epiteliale che è troppo indifferenziato per essere attribuito a qualunque altro istotipo |
| <b>Tumore epiteliale misto</b>   | Tumore composto da due o più dei cinque principali istotipi (che devono essere specificati)                       |



# Eziopatogenesi

## *Oggetto di recente revisione*

E' stato proposto che i carcinomi epiteliali dell'ovaio possono essere suddivisi, sulla base di dati clinico-patologici e di genetica molecolare, in due grandi categorie

**TIPO 1 (25%)**

**TIPO 2 (75%)**

# Eziopatogenesi

## Carcinoma TIPO 1

A lenta crescita, voluminoso, più frequentemente in stadio iniziale alla diagnosi.

Appartengono al Tipo 1 l'istotipo sieroso di basso grado, quello mucinoso, quello endometrioidi di basso grado, quello a cellule chiare ed il tumore di Brenner maligno.

Il precursore è rappresentato generalmente da un tumore borderline dell'ovaio o da una endometriosi.

Le alterazioni del genoma più spesso presenti sono costituite da mutazioni di geni BRAF, KRAS, PTEN e ERBB2

## Carcinoma TIPO 2

A rapida crescita, volume variabile, più frequentemente in stadio avanzato alla diagnosi.

Appartengono al Tipo 2 l'istotipo sieroso di alto grado, quello indifferenziato ed il carcinosarcoma.

Il precursore dell'istotipo sieroso di alto grado è stato individuato in un carcinoma intraepiteliale della superficie tubo-ovarica, in una consistente percentuale di casi.

Le alterazioni del genoma sono costituite da mutazioni dei geni TP53, BRCA e da instabilità cromosomica

# Eziopatogenesi

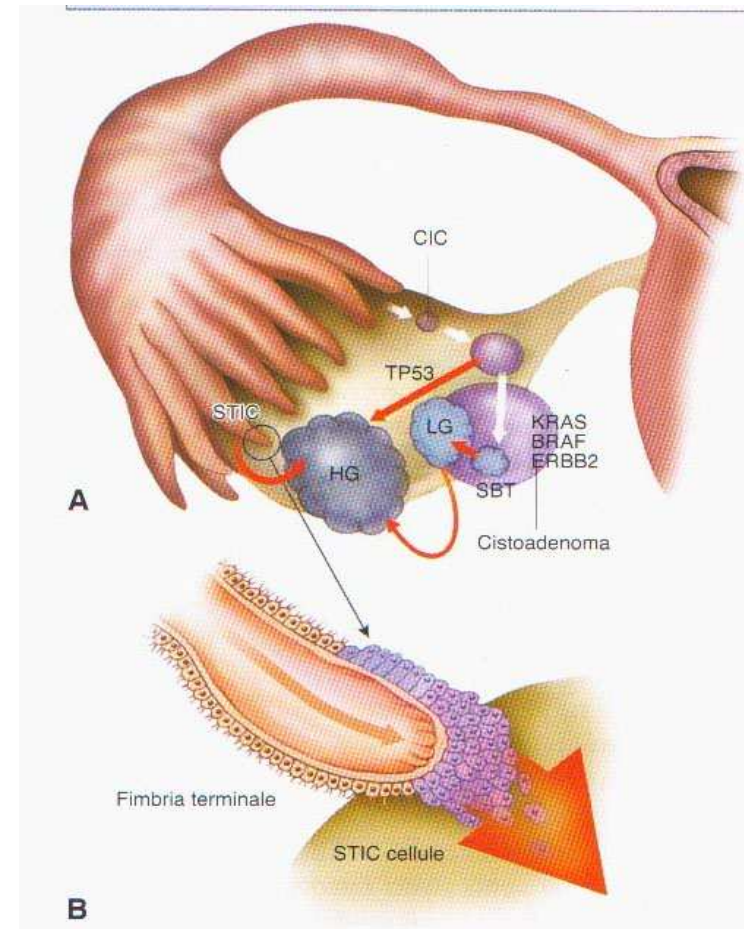
## ***Modelli di carcinogenesi proposti***

### ***1) Cisti corticale da inclusione-epitelio di superficie dell'ovaio***

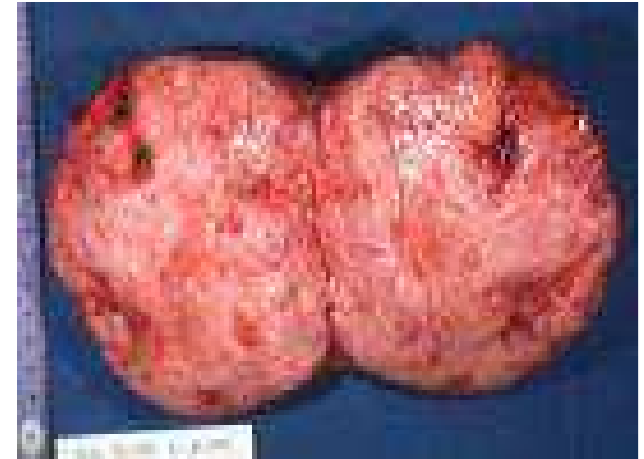
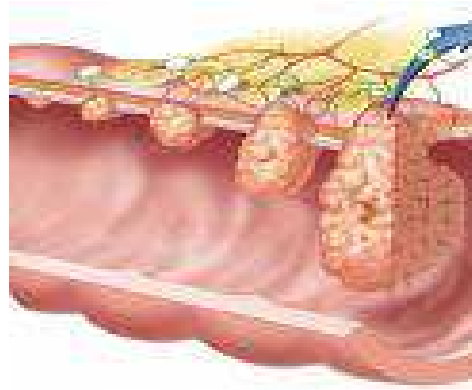
### ***2) Epitelio di superficie della tuba***

L'ipotesi del coinvolgimento tubarico nella carcinogenesi ovarica è stata posta da studi eseguiti in donne affette da "Sindrome ereditaria del cancro mammella-ovaio"(HBSO). L'istopatologia degli annessi asportati precauzionalmente in queste pazienti, ha evidenziato nell'8% circa dei casi la presenza di un *carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba (STIC) occulto* (Bolis G,2011)

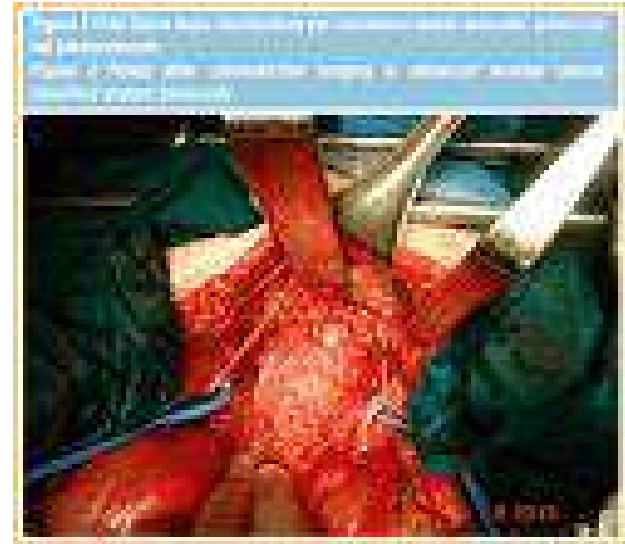
# Ipotesi dualistica di carcinogenesi del tumore sieroso dell'ovaio



# MASSA



# *DIFFUSIONE PERITONEALE*



# **FATTORI DI RISCHIO**

➤ **ETA'**

➤ **OVULAZIONE INCESSANTE**

➤ **FAMILIARITA'**

➤ **FATTORI GENETICI**

➤ **FATTORI ORMONALI**

➤ **FATTORI AMBIENTALI**

## *Fattori di rischio*

*età*

*In oltre l'80% dei casi il tumore dell'ovaio compare in donne dopo la menopausa (> 55 aa) mentre è poco frequente prima dei 40 anni*



# *Fattori di rischio*

## *Ovulazione incessante*

L'ovulazione incessante è stata proposta come ipotesi eziopatogenetica di questa neoplasia. L'invaginazione dell'epitelio di superficie della gonade nel periodo di riparazione che segue l'ovulazione porta alla formazione di cisti inclusionali. L'epitelio superficiale così intrappolato in queste cisti ha un più elevato rischio di trasformazione neoplastica. Fattori di protezione sono rappresentati dalla multiparità, dall'uso prolungato degli estroprogestinici orali e dall'allattamento al seno, mentre la nulliparità e un lungo periodo ovulatorio (menarca precoce e menopausa tardiva) rappresentano fattori di rischio. Le pillole contenenti progestinici ad alta potenza sembrano associarsi ad una maggiore riduzione del rischio rispetto ai preparati a bassa potenza progestinica. L'effetto protettivo dei contraccettivi orali può essere dovuto anche a qualche azione biologica diretta dei progestinici, oltre che alla inibizione del processo ovulatorio e alla riduzione dei livelli di gonadotropine circolanti. L'epitelio ovarico normale è ricco di recettori per il progesterone (RP) ed un difetto di questi recettori potrebbe facilitare la carcinogenesi ovarica.

# *Fattori di rischio*

*f. genetici*

- **Tumore ovarico familiare sito-specifico**
- **Sindrome familiare del cancro della mammella/ovaio**
- **Sindrome di Lynch II**



**Rischio fino al 50% di sviluppo della neoplasia**

## ➤ Tumore ovarico familiare sito-specifico

*Parenti con carcinoma ovarico*

*Rischio*

---

Due parenti di I° grado

50%

Una parente di I° grado  
e una di II° grado

RR aumentato  
da 3 a 10 volte

Una parente di I° grado

RR aumentato  
da 2 a 4 volte

## ➤ **Sindrome familiare del cancro della mammella/ovaio**

*- correlata alla presenza di mutazioni del gene **BRCA1***

**Rischio cumulativo di  
cancro della mammella**

**85-90%**

**Rischio cumulativo di  
cancro dell'ovaio**

**50%**

## ➤ **Sindrome di Lynch II**

*Cancro del colon non polipoide ereditario*



**Aumentato rischio di cancro ovarici, endometriali,  
della mammella, gastrointestinali ed urinari**

# *Fattori di rischio*

## *Ormonali*

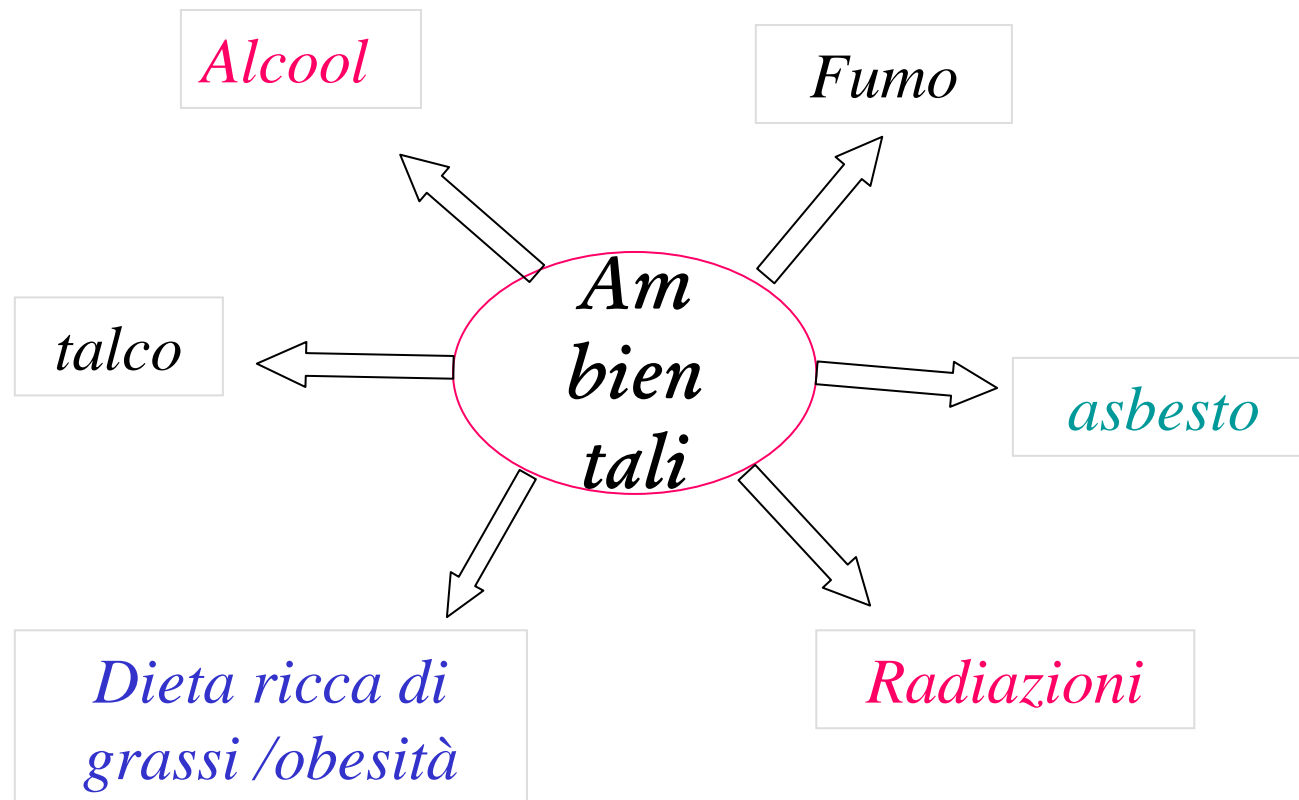
*Uso di sostanze inducenti l'ovulazione*

*Uso di estrogeni non controbilanciati da  
progesterone in post-menopausa per più di  
10 aa*

*HRT (?) per più di 5 aa*

*Nulliparità*

# *Fattori di rischio*



## *Fattori di protezione (associati a basso rischio)*

*Multiparità*

*Allattamento al seno*

*Uso prolungato estro-  
progestinici*

*Annessiectomia bilaterale*





# *Quadro clinico*

*Asintomatico finchè di dimensione non molto grande  
Sintomatico quando coinvolge gli organi vicini o dopo aver  
dato metastasi*

*Tensione addominale*

*Evidenza di tumefazione annessiale o massa  
pelvica*

*Dolenzia addomino-pelvica*

*Disturbi digestivi*

*Disturbi della minzione e dell'alvo*

*Perdite ematiche vaginali*

*Calo ponderale, astenia*

*Ascite*

# Vie di diffusione

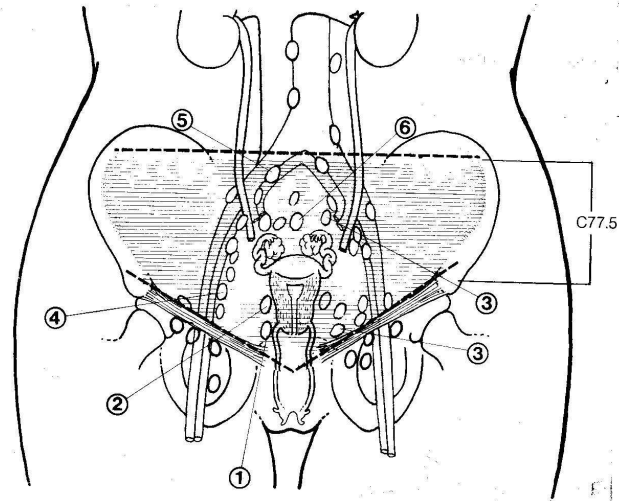
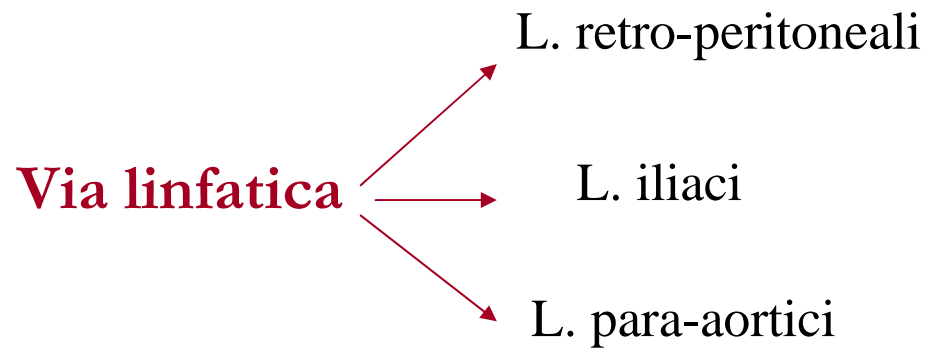
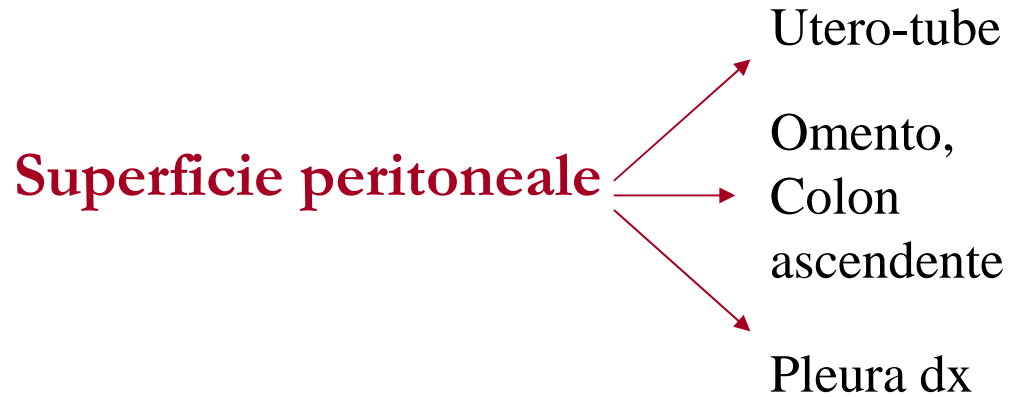


Fig. 283. 1: paracervicali, 2: parametriali, 3: ipogastrici (inclusi gli otturatori), iliaci interni, 4: iliaci esterni, 5: iliaci comuni, 6: presacrali

**E' POSSIBILE UNO  
SCREENING?**

**UNA DIAGNOSI  
PRECOCE?**

## **Limiti per uno screening del carcinoma dell'ovaio**

- **Non conoscenza di lesioni preneoplastiche**
- **Non conoscenza di fattori di rischio (genetici?)**
- **Assenza di metodiche diagnostiche adeguate**

## **Limiti per una diagnosi precoce**

- **Sintomatologia non specifica**
- **Diagnosi in più del 70% dei casi quando si tratta già di stadio avanzato**

# *Diagnosi precoce*

*Donne in pre- e post- menopausa con storia familiare del carcinoma dell'ovaio, della mammella e dell'endometrio*

*Donne dai 50 ai 70 anni di età*



*Visita ginecologica*

*Dosaggio del Ca125*

*Ecografia t.a. e t.v.*

## Ecografia trans-addominale e trans-vaginale



*Valutare dimensioni ovaio*

In età fertile → 3.5 cm

In post-menopausa → < 2 cm



*Distinguere lesioni benigne  
da lesioni maligne*

*Valutare estensione della malattia*

# **ECOGRAFIA: esistenza di “score morfologici”**

**Volume massa annessiale**

**Cisti multiloculare con vegetazioni**

**Presenza/spessore di setti o papille**

**Caratteristiche parete**

**Densità della struttura**

**Neovascolarizzazione con Color-Doppler**

# *CA125*

**elevato nel 61-96% dei carcinomi ovarici  
e nel 29-75% dei primi stadi**

**elevato in altre neoplasie  
( epatiche, pancreatiche, endometriali)**

**elevato in altre condizioni ginecologiche benigne  
( endometriosi, fibromatosi, infiammazioni pelviche )**



## TC/MR

Valore predittivo positivo  $> 90\%$  per la diagnosi differenziale tra massa ovarica benigna o maligna

RM : dopo la TC se la TC è dubbia o al posto della TC se vi è controindicazione al MDC iodato

# Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico (1988)

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Stadio I</b>        | Neoplasia limitata alle ovaie.   |
| <b>IA</b>              | Neoplasia limitata ad un ovaio; non ascite contenente cellule neoplastiche maligne. Non tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.  |
| <b>IB</b>              | Neoplasia limitata ad entrambe le ovaie; non ascite contenente cellule neoplastiche maligne. Non tumore sulla superficie esterna; capsula intatta.   |
| <b>IC<sup>a</sup></b>  | Neoplasia allo stadio IA o IB, ma presenza di tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie, o con capsula rotta, o con ascite contenente cellule neoplastiche maligne o con citologia da lavaggio peritoneale positiva.  |
| <b>Stadio II</b>       | Neoplasia coinvolgente una o entrambe le ovaie con estensione alla pelvi.  |
| <b>IIA</b>             | Estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube.  |
| <b>IIB</b>             | Estensione ad altri tessuti pelvici.   |
| <b>IIC<sup>a</sup></b> | Neoplasia allo stadio IIA o IIB, ma con tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie, o con capsula(e) rotta(e), o con ascite contenente cellule neoplastiche maligne o con citologia da lavaggio peritoneale positiva.  |
| <b>Stadio III</b>      | La neoplasia coinvolge una o entrambe le ovaie con impianti neoplastici (confermati istologicamente) al di fuori della pelvi e/o linfonodi regionali positivi. Metastasi epatiche superficiali allocano allo stadio III. Il tumore appare limitato alla vera pelvi, ma esiste estensione neoplastica al piccolo intestino od all'omento, confermata istologicamente. |
| <b>IIIA</b>            | Il tumore è macroscopicamente limitato alla vera pelvi, con linfonodi regionali negativi ma con insembramento neoplastico microscopico delle superfici peritoneali addominali, confermato istologicamente.   |
| <b>IIIB</b>            | Il tumore coinvolge una o entrambe le ovaie con conferma istologica degli impianti peritoneali addominali nessuno dei quali di diametro superiore ai 2 cm. Linfonodi regionali negativi.   |
| <b>IIIC</b>            | Impianti addominali di diametro superiore a 2 cm e/o linfonodi regionali positivi.   |
| <b>Stadio IV</b>       | La neoplasia coinvolge una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza. Se è presente un versamento pleurico, deve essere dimostrata una citologia positiva per allocare il caso allo stadio IV. Presenza di metastasi epatiche intraparenchimali.  |

<sup>a</sup> Allo scopo di valutare l'impatto sulla prognosi dei differenti fattori che permettono di allocare i casi allo stadio IC o IIC è importante sapere se la rottura della capsula sia stata spontanea o causata dal chirurgo e se la fonte delle cellule neoplastiche maligne sia stata l'ascite oppure i lavaggi peritoneali.

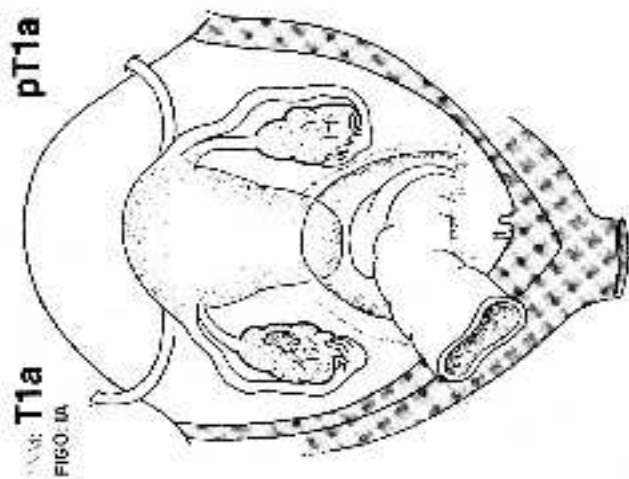


Fig. 297

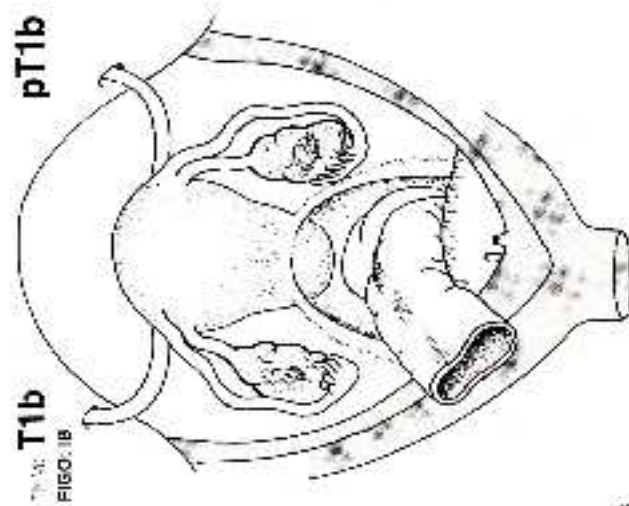


Fig. 298

FIG. 1  
**T1c**  
FIGO: IC

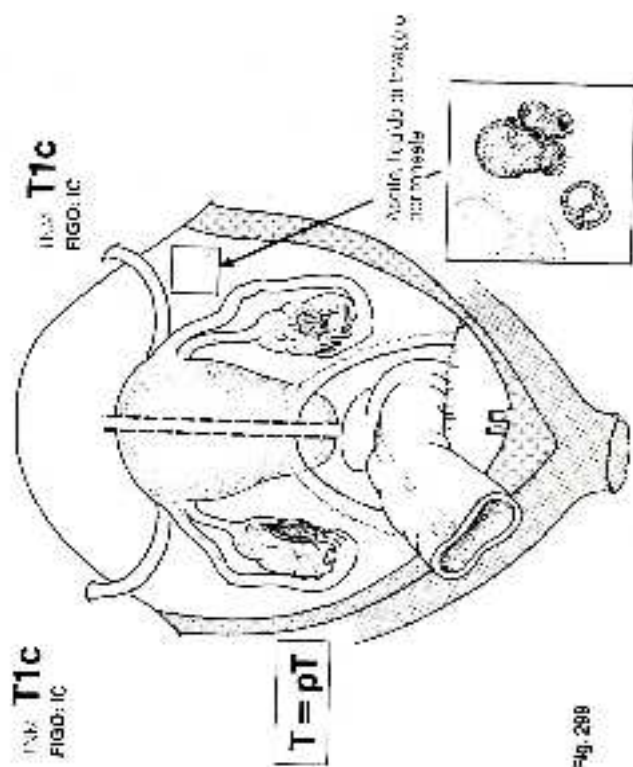


Fig. 288

FIG. 2  
**T2a**  
FIGO: IIA

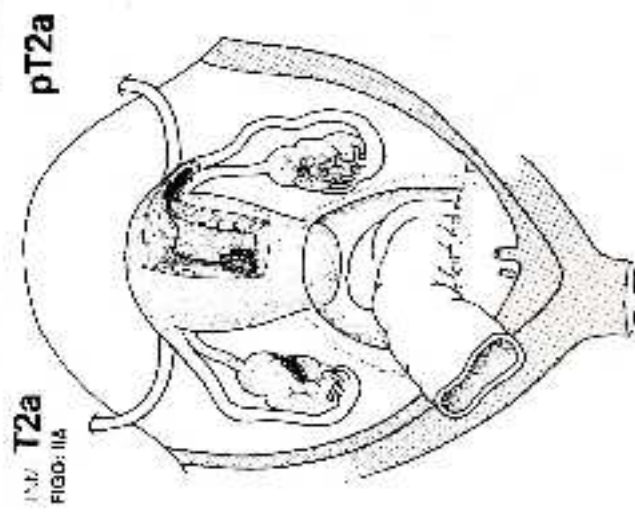
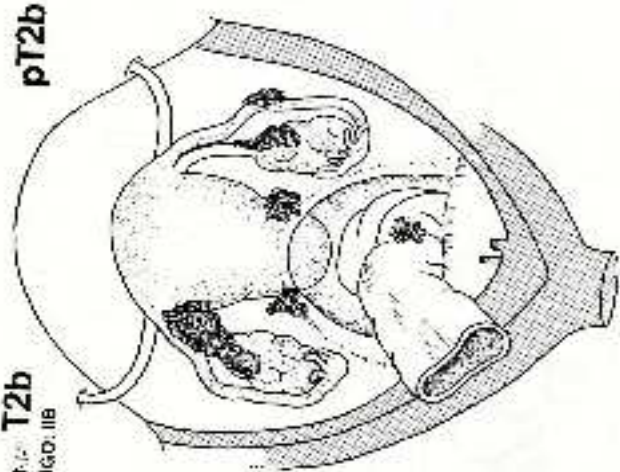


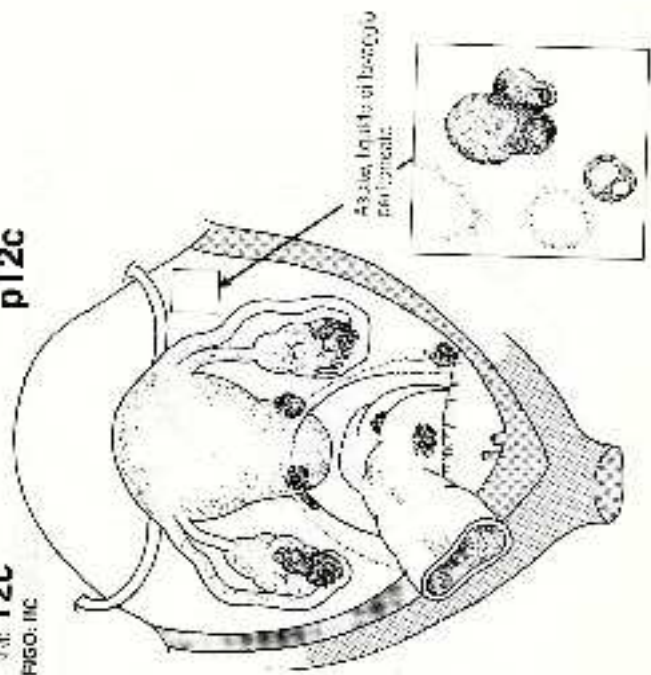
Fig. 300

**FIG. 11B**  
**T2b**  
**pT2b**



**Fig. 301**

**FIG. 11C**  
**T2c**  
**pT2c**



**Fig. 302**

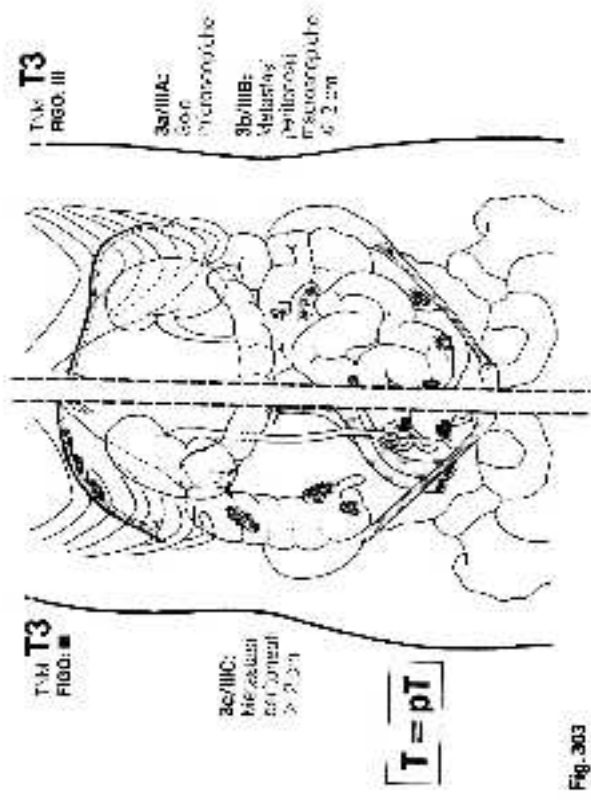


Fig. 303

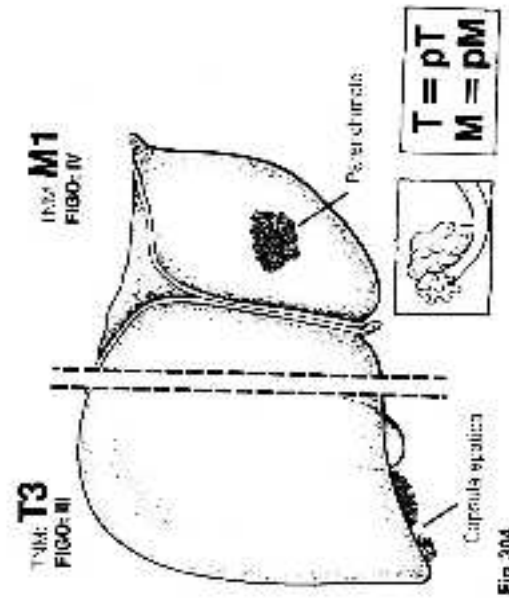


Fig. 304

# *Stadiazione*

## **TC - MR**

Estensione alle strutture adiacenti

Ascite, noduli, masse mesenteriche, peritoneali,  
omentali (omental cake)

Adenopatie pelviche e retroperitoneali

Metastasi al fegato, polmone, pleura

# *STADIAZIONE*

LAPAROSCOPIA



Estensione neoplasia al peritoneo  
Biopsie multiple  
Citologia peritoneale

COLONSCOPIA



Eventuale coinvolgimento  
colon/retto

LAPAROTOMIA ESPLORATIVA



**STADIAZIONE CHIRURGICA**



# **TERAPIA**

- **CHIRURGIA**
- **CHEMIOTERAPIA**
- **(RADIOTERAPIA)**

# Stadi Clinici Iniziali

Le procedure di stadiazione devono comprendere:

- 1) Accurata esplorazione del cavo addomino-pelvico con biopsia di ogni eventuale lesione sospetta e delle briglie aderenziali e, in assenza di lesioni sospette, biopsie multiple random di aree peritoneali macroscopicamente indenni ma a rischio di presenza microscopica di malattia, quali il cavo del Douglas, il peritoneo prevescicale, le docce parietocoliche, il peritoneo diaframmatico e la radice del mesentere.
- 2) Omentectomia infracolica, se l'omento è macroscopicamente indenne, o totale se l'omento è sede di lesioni sospette.
- 3) Appendicectomia, soprattutto se l'appendice è macroscopicamente coinvolta o l'istotipo della lesione è mucinoso.
- 4) Biopsie dei linfonodi pelvici e lombo-aortici palpabili. La linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica evidenzia un numero di metastasi linfonodali superiore rispetto al campionamento (22% versus 9% secondo un recente studio randomizzato italiano), ma non sembra offrire un vantaggio terapeutico in termini di sopravvivenza libera da progressione o di sopravvivenza globale. Tuttavia, nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia sistematica, la rimozione chirurgica delle metastasi linfonodali occulte potrebbe favorire un miglioramento della prognosi. La linfadenectomia sistematica negli stadi iniziali è raccomandabile nei tumori grado II e III e nei trattamenti conservativi.
- 5) Ovarosalpingectomia controlaterale ed isterectomia.

# Stadi Clinici Avanzati

1. Isterectomia retrograda secondo Hudson-Delle Piane quando la neoplasia infiltra il setto rettovaginale e il cavo di Douglas. Anche se nella maggior parte dei casi il tumore può essere dissecato dalla vescica o dal retto, qualche volta può essere necessaria la resezione anche parziale di questi organi. L'approccio retroperitoneale consente una citoriduzione pelvica ottimale in una elevata proporzione di pazienti con morbilità accettabile.
2. Peritonectomia diaframmatica.
3. Omentectomia radicale gastrocolica.
4. Splenectomia.
5. Resezioni ileali (non superiori a 2-3).
6. Eemiclectomia destra o sinistra.
7. Peritonectomie distrettuali.
8. Asportazione di linfonodi "bulky". Un recente studio randomizzato internazionale ha dimostrato che la linfadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica nel carcinoma ovarico avanzato con malattia residua peritoneale < 1 cm si associa ad un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (31,2% versus 21,6% -  $p = 0,01$ ), rispetto all'asportazione dei soli linfonodi bulky, ma ciò non si traduce in un miglioramento della sopravvivenza globale (48,5% versus 47%).

# *Tumori ovarici : prognosi*

*Età( > 55 aa)*

*Stato di salute generale*

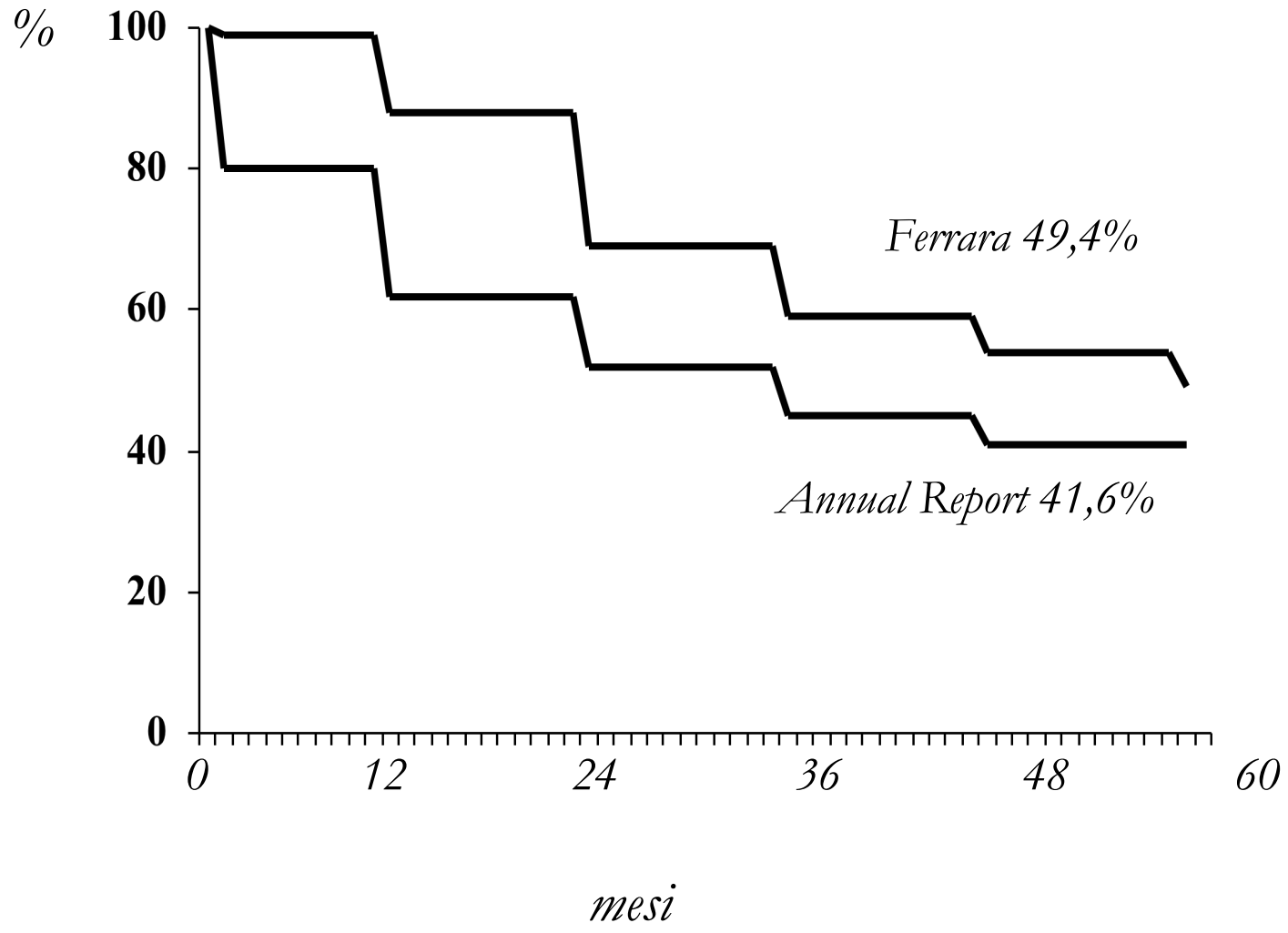
*Istotipo*

*Dimensioni della neoplasia  
residua dopo l'intervento*

*Stadio del tumore al momento  
della diagnosi*

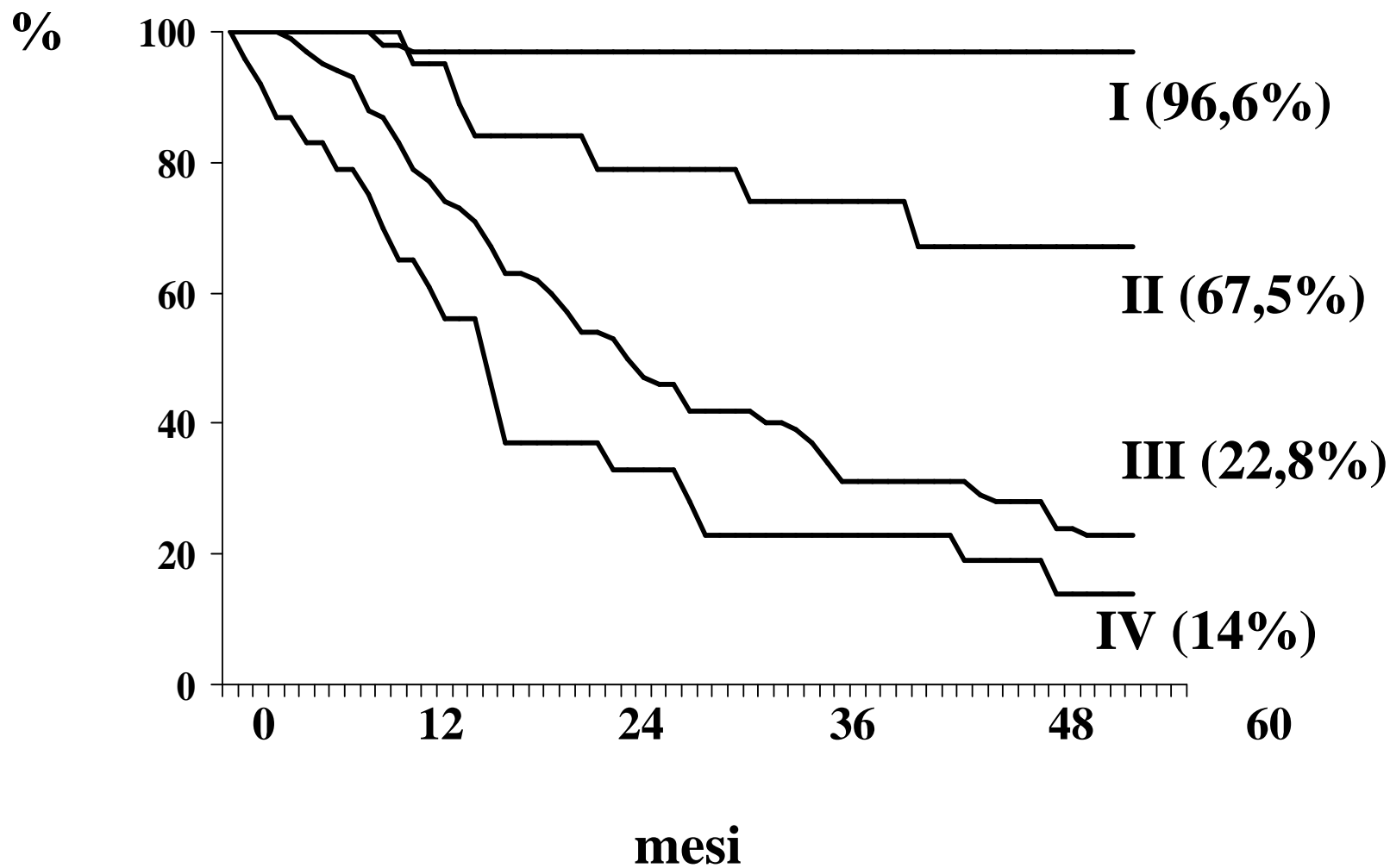
*Grado di differenziazione*

*CARCINOMA DELL'OVAIO*  
*Sopravvivenza globale a 5 anni*



# CARCINOMA DELL'OVAIO

## Sopravvivenza per stadio



# *Consulenza genetica*

*Se si sospetta K ovarico su base ereditaria*

*più casi di tumore della mammella e dell'ovaio in  
parenti stretti (genitori, fratelli, figli)*

*tumore della mammella e dell'ovaio in una stessa  
donna*

*tumore della mammella bilaterale*

*tumore della mammella < 40 anni*