

Malattie dell'ovaio

Oggi parliamo di patologie a carico dell'ovaio.

L'ovaio è colpito da patologie sia **benigne** che **maligne**, le quali originano da ben precise compagini tissutali.

I tessuti ovarici che sono maggiormente interessati da patologie sia benigne che maligne sono:

- Epitelio di superficie dell'ovaio
- Stroma ovarico.

L'epitelio di superficie dell'ovaio è la fonte maggiore di formazioni (in termini anatomici corrisponde alla corticale). Dal punto di vista funzionale è la zona in cui si realizza l'ovulazione attraverso una micro incisione superficiale.

Lo stroma è invece la zona germinale contenente gli ovociti. Questa è la parte ormonalmente attiva dal momento che è la sede di produzione degli ormoni ovarici.

La maggior parte delle **lesioni (cisti) benigne** sono di tipo endometrioso, seguite dalle cisti dermoidi e da quelle cisti funzionali.

Invece, per quanto riguarda le **patologie maligne** la maggior parte sono quelle di tipo epiteliale, meno frequentemente di tipo germinale e stromale.

Si tratta di tessuti specializzati che hanno una ben precisa caratterizzazione embrionale e funzionale.

Le **formazioni benigne** che possono originare dall'ovaio sono:

- 1)Cisti Follicolari
- 2)Cisti luteiniche
- 3)Sindrome dell'ovaio policistico
- 4)Cisti tecluteiniche
- 5)Tumori ovarici benigni

Cisti Funzionali

Un follicolo prodotto da un ovaio può non andare incontro ad ovulazione, nel senso che l'ovulazione può mancare. Un processo di ovulazione che non si concretizza in un'ovulazione può dare origine ad una cisti funzionale.

Un follicolo che deve scoppiare al 14° giorno, quando non scoppia può continuare a crescere trasformandosi in una cisti che sarà di tipo funzionale del follicolo.

Caratteristiche.

- Uniloculari con contenuto anecogeno
- Diametro max 7-8 cm
- Maggiore frequenza tra i 15 ed i 45 anni
- Rare in menopausa

Possibili cause:

- ❖ Esagerata risposta dell'ovaio allo stimolo ormonale
- ❖ Anomalia dell'ovulazione o del corpo luteo

Una formazione analoga che si differenzia per le cellule di rivestimento è la Cisti Follicolare.

Cisti Follicolare

L'unica vera differenza con la cisti funzionale è che la cisti follicolare può arrivare ad un diametro di 10 cm.

Consistono nella sovradistensione di un follicolo per aumento del liquido follicolare secondario alla degenerazione dell'ovocita in esso contenuto

Caratteristica:

- Possono regredire spontaneamente in qualche settimana
- Possono ingrandirsi e provocare dolore

I sintomi sono:

- Dolore in fossa iliaca, simile spesso ad una colica renale con Giordano positivo (perché viene occupato lo scavo pelvico).

- Irregolarità del ciclo (una delle principali spie della cisti). Le cisti infatti causano polimenorrea, oligomenorrea o amenorrea. L'irregolarità del ciclo è dovuta alla produzione in eccesso di estrogeni e da un'alterata secrezione di gonadotropine.

Tuttavia, la maggior parte delle cisti, resta asintomatica.

La Diagnosi la sospettiamo durante la Visita ginecologica perché la regione annessiale ci appare occupata da una formazione che non dovrebbe esserci ed in genere ciò ci viene confermato da un'ecografia.

Molto spesso è necessario aspettare la mestruazione successiva o indurre una mestruazione per avere una regressione completa della formazione cistica.

Quindi non è necessaria una terapia se non aspettando la regressione spontanea .

Quando ciò non accade le indicazioni sono la somministrazione di un farmaco come la pillola (estro progestinici per 4-6 mesi). Il controllo ecografico è necessario.

Quando sono superiori a 5 cm può essere necessario intervenire chirurgicamente perché la terapia farmacologica può risultare fallimentare.

Cisti Luteinica

Si sviluppa per il formarsi di un ematoma o per la raccolta di liquido sieroso-ematico nel corpo luteo dopo l'ovulazione.

Caratteristiche:

- Unica
- Uniloculare
- Diametro max 4-5 cm
- Contenuto non transonico perché ricca in coaguli
- Maggiore densità e vascolarizzazione

I sintomi sono sempre gli stessi perché la cisti andrà ad occupare la fossa iliaca nella sua porzione omolaterale:

- Irregolarità mestruali
- Dolore e senso di peso in fossa iliaca
- dolore alla palpazione superficiale

L'aspetto ecografico è frastagliato con una zona ipercogena che rappresenta il sangue mestruale .

Queste cisti ugualmente si riassorbono oppure si richiede terapia soppressiva .

Le cisti luteiniche al pari di quelle follicolari possono essere responsabili di sterilità in quanto con la loro attività funzionale determinano blocco dell'ovulazione per feed-back negativo.

Ovaio Micropolicistico

Con questo termine si fa riferimento ad una sindrome, in quanto la patologia comporta un interessamento multi organo. Parliamo, pertanto, di **Sindrome dell'ovaio policistico**.

Secondo i ricercatori è una delle sindromi più complesse per i segni che si devono ricercare.

Sostanzialmente si può considerare una sindrome caratterizzata da alterazioni endocrine di ovaio e surrene con difficoltà nello stabilire il confine preciso tra attività ovarica normale e patologica.

Dal punto di vista ecografico la diagnosi è semplice per il riscontro sulla superficie ovarica di più cisti disposte a corona di rosario, in cui troviamo più follicoli (5 o 6) in accrescimento che, tuttavia, non vanno incontro a maturazione.

Quadro ormonale:

- a. Elevati livelli di LH
 - b. Bassi livelli di FSH (stimola la crescita di nuovi follicoli che non vanno incontro ad ovulazione. Formazione di multiple cisti follicolari circondate da cellule tecali iperplastiche)
 - c. Livelli elevati di androgeni
- L'aumento di androgeni in circolo determina altri due segni caratteristici della sindrome di ovaio policistico:
- Acne
 - Ipertricosi
- } Inversione del rapporto FSH/LH

Va ricordato che i dosaggi ormonali devono essere fatti in un momento preciso del ciclo e non in maniera random. Vanno infatti effettuati subito dopo la mestruazione (quando la pz è amenorrea dopo averla indotta).

Le ovaie non riescono ad ovulare perchè l'epitelio di superficie è ingrossato, rivestito da una capsula di consistenza madreperlacea, avascolarizzata, per cui i follicoli non possono crescere, né ovulare tant'è vero che interveniamo chirurgicamente provocando dei pori sulla superficie (condizione che i francesi indicano a "formaggio svizzero").

Le principali manifestazioni cliniche di questa sindrome sono:

- Irsutismo
- Acne
- Sovrappeso tra 18 e 20 anni soprattutto
- Alterazione del ciclo mestruale quali oligomenorrea, polimenorrea, amenorrea, menorragia
- Sterilità visto che l'ovaio non ha un'ovulazione regolare.

La diagnosi si basa su:

- Visita ginecologica

- Ecografia, in cui sono visibili più follicoli che non maturano,
- Dosaggi ormonali eseguiti subito dopo la mestruazione che rivelano:
 - a. Elevati livelli di LH e bassi livelli di FSH con inversione del rapporto FSH/LH
 - b. Alti livelli di testosterone
 - c. Bassi livelli di estrogeni
 - d. Alti livelli di SHBG
 - e. Livelli di Prolattina lievemente aumentati
 - f. Elevati livelli di ormoni surrenalici come il 17 idrossiprogesterone

Abbiamo visto che le ragazze affette da questa sindrome hanno familiarità per il diabete, che in giovane età non si manifesta ancora ma hanno una glicemia pari ai livelli più alti del range di normalità. In queste pazienti si associa iperinsulinemia perchè l'ovaio, ma soprattutto la familiarità per il diabete fa sì che ci sia una cattiva metabolizzazione degli zuccheri. Il difetto enzimatico non compensato crea un circolo vizioso per cui un' insuliniemia elevata fa sì che a livello epatico ci sia una riduzione di IGF che in circolo è un ormone che regola l'ovulazione. È sufficiente somministrare ipoglicemizzanti orali come la Metformina perchè si associa a questa sindrome una condizione di insulino-resistenza che espone le pazienti a diabete in età avanzata e a diabete gestazionale.

La terapia ha come obiettivi:

1. **Regolarizzazione delle mestruazioni**, per cui utilizziamo Clomifene per stimolare la produzione di FSH, gonadotropine ottenute con la tecnica del DNA ricombinante oppure analoghi del GnRH. 2. **Eliminazione degli inestetismi da acne e irsutismo**, per cui riduciamo gli androgeni utilizzando Flutamide, Finasteride, Ciproterone acetato (antiandrogeno). Si può anche ricorrere ad una strategia chirurgica per ridurre gli androgeni circolanti rappresentata dal Drilling ovarico che consiste nella produzione di microfessure sulla superficie dell'ovaio.

3. **Riduzione dei livelli di prolattina**, mediante Gabergolina o Bromocriptina. Non usiamo Estroprogestinici perchè mascherano i sintomi ma non danno alcun beneficio

Neoplasie Ovariche Benigne

In base ai caratteri eco-strutturali vengono distinte in.

- Tumori solidi
- Tumori cistici
- Tumori Mista (associazione tra struttura solida e cistica).

Generalmente sono monolaterali .

La prima cosa da fare per la diagnosi è la **visita ginecologica** in cui la cisti ci apparirà come una massa 1. mobile 2. non dolente 3. a superficie liscia 4. di consistenza teso-elastica (se fosse stata maligna la massa sarebbe invece risultata 1. fissa 2. dolente 3. a superficie irregolare 4. dura). L'**ecografia addominale o transvaginale con color-doppler** deve essere di supporto alla clinica. Reperti ecografici suggestivi di malignità sono:

- Ecostruttura solida

- Neoangionogenesi
- Presenza di vegetazione e/o di setti.

A seconda dell'età della donna possono essere utili i **dosaggi ormonali** e, soprattutto, **quelli dei Markers tumorali**.

I sintomi dei tumori ovarici benigni possono mancare del tutto fino a quando le dimensioni non sono cospicue tanto che spesso la neoplasia viene scoperta in occasione di una visita ginecologica di controllo. Quando sintomatici le manifestazioni più frequenti sono:

- ❖ Meteorismo
- ❖ Dolori addominali
- ❖ Digestione rallentata
- ❖ Senso di dolenzia e di peso

Una sintomatologia acuta è spesso correlata all'insorgenza di complicanze. Le complicanze dei tumori ovarici benigni sono:

- Rottura della cistica tumorale in peritoneo. (Se si tratta di tumori cistici). Determina addome acuto.
- Torsione del peduncolo ovarico con stenosi dei vasi e conseguente necrosi della cisti. Si verifica soprattutto se il tumore cistico è di grosse dimensioni
- Emorragia endocistica
- Degenerazione maligna, soprattutto se le cisti sono di **tipo Borderline** (cisti che hanno caratteri di malignità ma sono prive della possibilità di dare metastasi a distanza).

Gestione terapeutica

- Se la donna è in età fertile
Enucleazione della per via laparoscopica o laparotomica cercando di preservare l'ovaio. La capsula ed il contenuto della cisti enucleata vanno sottoposti ad esame istologico.
- Se la donna è in menopausa
Annessectomia seguita dall'esame istologico del pezzo operatorio.

Le neoplasie ovariche benigne più frequenti sono:

Cistoadenoma sieroso

Origina dal tessuto epiteliale. Caratteristiche:

- È il più frequente
- Non raggiunge dimensioni elevate
- Può essere bilaterale
- Presenta un contenuto fluido ed un aspetto sieroso
- Può subire degenerazione maligna (nel 25% dei casi)

Cistoadenoma mucinoso

È di origine diversa ma sempre epiteliale. Deriva dalle cellule mucinose dell'epitelio ovarico. Caratteristiche:

- Abbastanza frequente
- Raggiunge dimensioni elevate (40-50 cm)
- Può essere multiloculato

- Ha un contenuto opalescente costituito da mucina ed un aspetto viscido
- È dotato di una capsula liscia, traslucida
- Presenta un colorito grigio-bluaastro
- Può subire degenerazione maligna

Teratomi

Il più frequente è la **cisti dermoide** (15% delle neoplasie ovariche benigne) che ha origine dal tessuto germinale. Caratteristiche:

- ✓ Formazione rotondeggiante, liscia, di colore bianco-giallastro
- ✓ Diametro di 5-15 cm
- ✓ Monoculare
- ✓ Contiene residui embrionali (sebo, capelli, peli, denti, residui tiroidei, mandibolari ed ossei)
- ✓ Frequente in età feconda

I sintomi sono:

- Dolore
- Irregolarità mestruali

Tumore di Brenner

Caratteristiche:

- ❖ raro
- ❖ diametro da pochi cm fino a 20 cm
- ❖ solido, rivestito da una capsula
- ❖ maggiore frequenza verso i 50 anni
- ❖ sintomatologia scarsa

Fibroma ovarico

Caratteristiche:

- ❖ tumore connettivale
- ❖ solido, monolaterale
- ❖ volume variabile pochi mm fino a 40 cm
- ❖ superficie liscia, colore biancastro

Tumori ovarici maligni

► **Epidemiologia**

Costituiscono la quinta causa di morte nella popolazione femminile ed il 5% di tutte le neoplasie maligne nella donna.

- Frequenza: 10-15 nuovi casi ogni 100000 donne/anno
- Incidenza: incremento dello 0,1% negli ultimi 20 anni
- Mortalità: 70% entro 5 anni
- Età media: 50-65 anni

Donne operate di carcinoma mammario presentano un rischio doppio di sviluppare questa neoplasia. Perché è probabile che esse siano portatrici di mutazioni a carico dei geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 implicati nello sviluppo di entrambe le neoplasie.

► *Fattori di rischio*

- ❖ Familiarità (gene implicato BRCA1)
- ❖ Nulliparità
- ❖ Menopausa tardiva
- ❖ Menarca ritardato (>14 anni)
- ❖ Endometriosi
- ❖ Infertilità
- ❖ Irradiazione pelvica pregressa
- ❖ Obesità, Ipertensione
- ❖ Terapie estrogeniche prolungate
- ❖ Gonadi disgenetiche
- ❖ Carcinoma mammario
- ❖ Stimolazione ovarica

► *Fattori protettivi*

- ❖ Uso di contraccettivi estro-progestinici
- ❖ Sindrome dell'ovaio policistico
- ❖ Intervento di isterectomia
- ❖ Gravidanza

► *Classificazione*

- 1) Tumori epiteliali: 85-90%. Includono: cistoadenocarcinoma sieroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, cistoadenocarcinoma endometriale, cistoadenocarcinoma a cellule chiare, Ca di Brenner, Ca indifferenziato.
- 2) Tumori germinali: 10%. Di questi il carcinoma embrionale ed il corioncarcinoma sono i più frequenti.
- 3) Tumori dello stroma gravidico: 4-5%. Colpiscono le cellule della granulosa
- 4) Tumori mesenchimali

A seconda del tessuto colpito cambia la prognosi.

Dei tumori delle cellule della granulosa si può guarire perchè sono estremamente chemiosensibili mentre il carcinoma a cellule chiare è più aggressivo.

► *Clinica*

Il tumore può restare a lungo asintomatico.

Quando sintomatico si presenta con manifestazioni non caratteristiche quali:

- Aumento di volume dell'addome (massa tumorale, ascite...)
- Segni di compressione (disturbi intestinali, stipsi)
- Dolore (torsione del peduncolo, emorragia, rottura)
- Irregolarità mestruali
- Metrorragie
- Cachessia tumorale con la classica facies ovarica (volto emaciato, profilo del naso allungato, mucose pallide)

► *Modalità di diffusione*

- **Disseminazione peritoneale**, almeno nelle prime fasi, attraverso il circolo peritoneale fino ad arrivare al diaframma (che insieme alle anse intestinali è una delle sedi più frequenti di metastasi). Uno dei segni più frequenti di impianto diaframmatico è il versamento pleurico che si forma per trasudazione trans-diaframmatica in cavità pleurica di liquido peritoneale. La diagnosi si basa sull'esame citologico del liquido pleurico.
- **Via linfatica** con metastasi ai linfonodi pelvici e para-aortici.
- **Via intratubarica** con interessamento uterino.
- **Via ematogena** con metastasi a fegato, polmoni, pleura, ossa ed encefalo.

► **Diagnosi**

Si basa su

1. Visita ginecologica

Reperti suggestivi sono:

- Massa palpabile solida fissa, dolente, con superficie irregolare (su cui è possibile apprezzare modularità) e di consistenza dura.
- Addome globoso per la presenza di ascite, di massa palpabile solida, fissa, irregolare, con segni di occlusione (noduli palpabili).

2. Ecografia trans-addome e trans-vaginale con flussimetria doppler

Segni ecografici che depongono per una lesione maligna sono:

- Ecostruttura solida
- Neoangiogenesi
- Presenza di vegetazione e/o di setti.

3. Laparoscopia diagnostica

Consente di porre diagnosi istologica rendendo possibile la d.d con una patologia ovarica benigna. Ha anche un valore stadiativo perché permette di individuare lesioni peritoneali non apprezzabili all'ecografia.

4. TC,

5. RMN

} Utili soprattutto ai fini della stadiazione

6. PET

7. Dosaggio dei Markers tumorali (Ca 125, CEA, B-HCG)

► **Stadiazione**

I tumori maligni dell'ovaio vengono stadiati secondo i **sistemi TNM e FIGO**

Se è nel **primo stadio** allora il tumore colpirà uno solo o entrambi gli ovari. Visto che interessa solo la pelvi la sopravvivenza calcolata in 5 anni è del 95%.

Quando c'è un interessamento delle tube e dell'utero il tumore è nel **secondo stadio** e la sopravvivenza a 5 anni è del circa 65%.

Quando il tumore è risalito e ha dato metastasi peritoneale siamo nel **terzo stadio**. In questo stadio la sopravvivenza a 5 anni è del 30%, cioè su dieci donne 7 muoiono (questo

è lo stadio in cui arrivano le donne più di frequente per la manifestazione del corteo sintomatologico.).

Nel **quarto stadio** il tumore dà metastasi a distanza e la sopravvivenza a 5 anni è compresa tra 0-20% .

Un'altra considerazione da fare è quella relativa al **tipo Borderline**. Si tratta di un tumore che, pur presentando caratteri di malignità, non dà metastasi a distanza per cui la sopravvivenza a 5 anni è quasi del 100%.

► *Terapia*

Quando l'addome non è completamente invaso la terapia di prima scelta è **chirurgica** e consiste in una laparostereotomia + 1. annessectomia bilaterale 2. linfadenectomia pelvica e lomboaortica 3. omentectomia 4. asportazione della cervice.

La **chemioterapia** è in genere adiuvante post chirurgica con diversi schemi terapeutici. Sono utilizzati Cisplatino e Carboplatino sia in mono che in polichemioterapia.

La **radioterapia** è poco frequente soprattutto negli stadi tre e quattro in le cellule neoplastiche presentano una cospicua diffusione.

Esistono nuove frontiere terapeutiche come l'immunoterapia, la terapia genica, l'uso di anticorpi monoclonali.

► *Screening*

Nella pratica clinica l'unico Marker che può esser di aiuto ai fini dello screening è il CA 125. Esso è fondamentale per il carcinoma sieroso, mentre per il mucinoso è più indicativo il CA 19,9 ed il CEA. L'altra cosa che ci limita molto è che la sensibilità del CA 125 nel primo stadio di malattia è del 50% mentre solo negli stadi successivi raggiunge il 90%. Quindi la sensibilità del dosaggio del Ca125 aumenta con il progredire della malattia. Ciò rende questo marker poco utile per giungere ad una diagnosi precoce.

Tra i fattori di rischio l'età è importante così come la familiarità, ed è proprio nei soggetti portatori di fattori di rischio che è più indicato, per la diagnosi precoce di cancro ovarico, il dosaggio del Ca125 (considerando la sua scarsa specificità).

Pertanto non esistono metodiche di screening efficaci da estendere alla popolazione. Quelle disponibili risultano valide solo in soggetti a rischio.