

Sintomi precoci di carcinoma ovarico

Recenti studi invitano a porre maggiore attenzione ad alcuni sintomi gastrointestinali e urinari che potrebbero essere considerati potenziali indicatori di neoplasia ovarica. Un'ulteriore responsabilità per i Mmg, in quanto tali sintomi sono aspecifici e comuni a diverse patologie

Il carcinoma ovarico ha una pessima prognosi, presumibilmente a causa della frequente tardività della diagnosi, che fa sì che la sopravvivenza a 5 anni in fase avanzata (III e IV stadio) sia del 20-30% circa, contro il 70-90% della malattia diagnosticata in fase precoce (I stadio). Recentemente è stata però rivalutata l'importanza dell'anamnesi nella diagnosi precoce della neoplasia. Alcune società oncologiche e ginecologiche americane, tra cui l'American Cancer Society, hanno diffuso un "consensus statement" (www.wcn.org) che raccomanda una maggiore attenzione da parte dei medici e delle donne ai sintomi (principalmente gastrointestinali e urinari) che potrebbero preannunciare un tumore ovarico. Tali sintomi sono poco specifici, ma in uno studio pubblicato su *Cancer* (Goff BA et al. Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer* 2007; 109: 221-7) risulta che essi possono aiutare a identificare più precocemente le donne da sottoporre a indagini di approfondimento, quali Ca 125 ed ecografia pelvica transvaginale. In genere le pazienti affermano di avere tali sintomi in media almeno tre o quattro mesi prima della diagnosi.

Questo è in accordo anche con l'esperienza del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, che da anni si dedica particolarmente alla cura delle neoplasie ovariche avanzate.

■ Sintomi a cui porre attenzione

I sintomi riportati in *tabella 1* sono da considerare potenziali indicatori di neoplasia ovarica, fino a prova contraria, se compaiono per la prima vol-

ta e persistono. La probabilità che siano dovuti a una neoplasia aumenta con il numero di giorni al mese in cui sono presenti e con la loro intensità. Il 95% delle donne li presenta prima di avere la diagnosi di cancro ovarico.

La valutazione di questi sintomi, che devono essere presenti almeno 12 giorni al mese, ha una sensibilità del 56.7% per il cancro ovarico precoce e del 79.5% per il cancro avanzato, mentre la specificità per le forme avanzate è dell' 86-90%.

Il Ca 125 ha la stessa sensibilità (sensibilità 50-79%) e una specificità appena superiore (96-99%) ma è più costoso.

L'ecografia transvaginale ha il vantaggio di essere poco costosa, non invasiva, accurata e utile anche per la diagnosi di altre patologie pelviche.

Tabella 1

Potenziali sintomi precoci

- Dolore pelvico/addominale
- Gonfiore addominale
- Difficoltà nell'alimentazione/sazieta precoce
- Pollachiuria o urgenza minzionale

■ Quando e come approfondire

In presenza di sintomi all'anamnesi, il Mmg deve eseguire l'esame obiettivo addominale come prima indagine. Nelle patologie avanzate l'addome è spesso disteso, meteorico o con possibili segni di compressione/subocclusione intestinale, spesso è presente ascite ed eventualmente masse palpabili anche solo per via addominale.

Alla valutazione bimanuale addominale e vaginale combinata le ovaie sono aumentate di volume e spesso

vi è una massa irregolare, dura e ipomobile che coinvolge utero e ovaie con anatomia sovvertita.

La mancata percezione di questi segni non esclude la malattia in stadi meno avanzati e tali segni sono difficili da valutare nelle donne obese. Pertanto, è indispensabile un'ecografia transvaginale e il prelievo per il Ca 125. Sulla base dei risultati si valuterà l'opportunità di eseguire la TAC addomino-pelvica o la RMN o di procedere con ulteriori indagini, come la colonscopia.

Nella popolazione generale asintomatica e a basso rischio, lo screening con Ca 125 ed ecografia transvaginale ha una sensibilità oscillante tra l'80% e il 100%. Però aumenta l'ansia delle pazienti e il rischio chirurgico per l'alto tasso di falsi positivi (Fung Kee et al. Screening postmenopausal women for ovarian cancer. A systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 717-28). Il valore predittivo positivo del Ca 125 è solo del 10% circa e diventa del 20% se si associa l'ecografia transvaginale. Si stima che sarebbe necessario screenare 10.000 donne all'anno per tre anni per identificare 6 neoplasie ovariche, di cui 3 in stadio precoce e 3 ormai avanzate, e sottoporre 24 pazienti a laparoscopia o a laparotomie da cui non verrà confermata la neoplasia (Jacobs IJ et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1207-10). In sintesi bisogna approfondire tutti i casi sintomatici.

Per le donne asintomatiche l'argomento è invece ancora controverso, dato che le neoplasie ovariche crescono velocemente e non si conoscono gli intervalli di screening ideali: probabilmente sarebbe necessaria

una frequenza di screening maggiore che è economicamente sostenibile solo nei casi a rischio. Il maggiore utilizzo di contraccettivi ormonali è per esempio una strategia di riduzione del cancro ovarico efficace e molto meno costosa: si stima che l'uso attuale già riduca la mortalità per cancro ovarico di 3000-5000 donne/anno in Europa e inoltre possiede numerosi benefici addizionali.

■ Impatto sulla pratica clinica del Mmg

In un'epoca di crescente timore di denunce da parte delle pazienti aumenta il carico di responsabilità per il Mmg a cui, in genere per primo, le assistite si rivolgono.

Sottovalutare i sintomi iniziali è abituale, visto che sono aspecifici e la neoplasia infrequente, ma il cancro ovarico è una patologia ad elevata mortalità, per cui non ci si può esimere dal fare sempre un'accurata diagnosi differenziale; meno che mai ora che la diagnosi anamnestica iniziale si è dimostrata più importante di quanto si pensava.

Circa un'assistita su 70 avrà un cancro ovarico nel corso della vita, mentre quotidianamente le pazienti riferiscono al Mmg sintomi potenzialmente allarmanti.

Il motivo per cui in genere non si approfondisce sono diversi.

Un'ampia fascia di donne soffre di vaghi sintomi gastrointestinali, spesso somatizzazioni di problemi psicoemotivi. Queste sono le pazienti più a rischio di diagnosi tardiva in quanto, dopo ripetute negatività delle indagini, si tende ad etichettare i sintomi come "funzionali" e a limitare ulteriori indagini per sintomi che sembrano simili ai soliti.

Molte assistite soffrono di disturbi legati a intolleranze alimentari e una volta posta tale diagnosi vi è la tendenza da parte delle donne stesse e del Mmg a imputare ad essi ogni sintomo addominale. Inoltre spesso le donne bypassano il Mmg per autotrarare i sintomi addominali con terapie "naturali" o "alternative" rivolte per esempio al trattamento delle stipsi e del meteorismo, ma senza

una chiara diagnostica differenziale medica. Quindi questi nuovi dati aumentano anche la responsabilità di professionisti (farmacisti, erboristi, omeopati, dietisti, ecc) a cui la paziente si rivolge per tali sintomi.

In un'epoca di tendenza al risparmio nei costi sanitari la frequentissima sintomatologia gastrointestinale tende ad essere sottodiagnosticata: ciascun medico provi a stimare quante tra le pazienti che hanno riferito disturbi addominali sono state valutate con indagini sufficientemente approfondite da escludere un cancro ovarico. Ulteriori motivazioni alla sottodiagnosi potrebbe essere il desiderio di ridurre i disagi per la paziente che potrebbe dover fare diverse indagini, in certi casi anche fastidiose o rischiose (rettocolonscopia o laparoscopia).

Infine la motivazione fondamentale per cui rimarrà sempre una certa quota di sottodiagnosi è che le pazienti si rivolgono al medico principalmente per essere rassicurate dell'assenza di patologia. Il Mmg dovrebbe teoricamente essere infallibile nell'esercitare continuamente l'arte di intuire subito chi ha realmente la patologia tra la moltitudine di pazienti sane, possibilmente a costo ze-

ro, senza ulteriori indagini. La gran parte delle pazienti saranno soddisfatte del loro Mmg che le rassicura sul fatto che tali sintomi non sono allarmanti.

Cosa accadrà invece quando a qualcuna verrà diagnosticata tardivamente una neoplasia ovarica? Come può il medico difendersi se la donna riferiva i suddetti sintomi e magari vi sono ricette o referti che documentano che sono stati trattati con farmaci sintomatici ma senza una diagnosi precisa?

Il riconoscimento in fase più precoce rende il trattamento oncologico meno rischioso ed aggressivo e può ridurre la mortalità.

In sintesi lo studio sarà destinato ad aumentare l'ansia delle pazienti - che devono esserne informate - e del medico, lieviteranno i costi sanitari e probabilmente aumenterà il contenzioso legale, ma non sappiamo ancora quanto, e se, questa maggiore attenzione clinica si tradurrà in un significativo aumento della qualità di vita o della sopravvivenza.

Fortunatamente gli studi sulla proteomica potranno consentire nel futuro prossimo l'individuazione più precoce del cancro ovarico tramite un prelievo ematico.

Proteomica: con un prelievo ematico la diagnosi precoce

Gli studi in corso sulla sieroproteomica, a cui partecipa l'Istituto Nazionale Tumori, CRO di Aviano (PN) hanno lo scopo di individuare nel sangue le proteine specificamente prodotte dalle neoplasie ovariche. L'analisi si effettua con uno spettrofotometro di massa, quale il "surface enhanced laser desorption and ionization time-of-flight" (SELDI-TOF), che analizza con estrema sensibilità e identifica, con l'aiuto di un algoritmo matematico, le migliaia di proteine diverse del siero. In questo modo sono state scoperte nuove proteine o peptidi correlati con il cancro ovarico. L'ampia variabilità di espressione delle proteine sieriche è un elemento che rende difficile questa ricerca.

Gli studi finora disponibili indicano una sensibilità nella diagnosi di cancro ovarico del 90-100%, una specificità del 95-100% e un valore predittivo positivo del 94% circa. L'accuratezza diagnostica è quindi molto superiore a quella del Ca 125 che ha una sensibilità di solo il 50% per le forme iniziali di cancro ovarico ed è poco specifico, potendo essere incrementato anche in presenza di cisti ovariche, flogosi peritoneali, endometriosi, fibromi uterini e neoplasie di vescica, pancreas, fegato, polmoni e mammella. La sieroproteomica consentirà di effettuare una diagnosi più precoce, non invasiva; potrà essere di aiuto nell'identificare meglio i diversi tipi di cancro ovarico, personalizzare il trattamento, monitorizzare la risposta e la ricrescita neoplastica e implementare terapie innovative.

* Per eventuali informazioni sulla terapia del cancro ovarico l'U.O. di Oncologia Chirurgica Ginecologica del CRO di Aviano mette a disposizione soltanto per i Mmg un servizio telefonico gratuito chiamato "Numero Rosa": 0434.659777 (dalle 8.30 alle 16.00, dal lunedì al venerdì) oppure: Idelpup@cro.it