

CARCINOMA OVARICO: QUANTO NE DEVE SAPERE L'ENDOCRINOLOGO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

CLASSIFICAZIONE, EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio costituiscono il 30% dei tumori maligni del tratto genitale femminile e la quarta causa di morte per neoplasia nel sesso femminile.

Istologicamente i tumori ovarici si distinguono in:

- sierosi di alto grado (70% dei tumori epiteliali);
- sierosi di basso grado (< 5%);
- endometrioidi (≈ 10%);
- a cellule chiare (≈ 10%);
- mucinosi (≈ 3%);
- con istotipo a cellule transizionali e squamoso (molto rari).

I diversi istotipi differiscono per fattori di rischio, caratteristiche genetiche, vie di diffusione, risposta alla terapia e prognosi. Queste differenze hanno portato allo sviluppo di nuove ipotesi, fra cui quella di una loro origine extra-ovarica: si è, infatti, riscontrato che il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado si associa alla presenza di una lesione intra-epiteliale con analogie morfologiche e molecolari, localizzata a carico della tuba (*serous tubal intraepithelial carcinoma* [STIC]), spesso in corrispondenza della fimbria. Quindi, piuttosto che svilupparsi *de novo* dall'ovaio, la maggior parte dei tumori sierosi di alto grado potrebbe insorgere da uno STIC che si diffonde alle ovaie; la fimbria è, infatti, in stretto contatto con la superficie dell'ovaio al momento dell'ovulazione ed è pertanto plausibile che cellule di derivazione tubarica, distaccatesi dalla fimbria, si impiantino sull'ovaio. Anche per i tumori endometrioidi e a cellule chiare è stata proposta l'ipotesi di una eziologia extra-ovarica, verosimilmente a sviluppo dal tessuto endometriale veicolato in sede ectopica per mestruazione retrograda. I tumori mucinosi e i tumori di Brenner potrebbero invece derivare da un processo di metaplasia da foci di cellule epiteliali transizionali in prossimità della giunzione tubo-peritoneale (1).

FATTORI DI RISCHIO

Eredo-familiari

Meno del 10% delle neoplasie ovariche riconosce un'eziopatogenesi familiare. Le alterazioni genetiche che si associano riguardano:

- *BRCA-1* e *2* (*Breast-Ovarian Cancer Syndrome* e *Site-Specific Ovarian Cancer Syndrome*): donne con mutazioni di *BRCA-1* hanno un rischio del 40-50% di sviluppare un tumore ovarico in età avanzata rispetto al 10-20% di chi ha una mutazione di *BRCA-2*; generalmente le neoplasie sono sierose di alto grado, con buona sensibilità alla chemioterapia a base di platino;
- sindrome di Lynch di tipo II: le pazienti affette sembrano avere prognosi migliore, per la maggiore quota di tumori diagnosticati agli stadi I-II;
- mutazione di *PTEN* (sindrome di Cowden);
- mutazione di *PTCH* (sindrome di Gorlin).

Endocrini

- **Storia riproduttiva.** Ovulazioni ripetute e stimolazione gonadotropa esporrebbero a mutazioni cellulari che aumentano il rischio di trasformazione neoplastica. Sebbene non esista una correlazione diretta tra età precoce del menarca e tumore ovarico, alcuni autori hanno riscontrato un lieve aumento del rischio di carcinoma ovarico nelle donne con menopausa tardiva, maggiormente evidente per il tumore endometriode e per quello a cellule chiare, ma non per il mucinoso e il sieroso. Di converso, la multiparità, l'allattamento al seno e l'utilizzo di contraccettivi orali sono associati a ridotto rischio di tumore ovarico. Un'ampia metanalisi, condotta su 45 studi con un totale di oltre 25.000 pazienti affette da carcinoma ovarico, ha evidenziato che l'**effetto protettivo dei contraccettivi orali** era correlato alla durata dell'assunzione, con un RR di 0.78, 0.64, 0.56 e 0.42 a seconda che la durata di utilizzo fosse, rispettivamente, di 1-4 anni, 5-9 anni, 10-14 anni e > 15 anni (2). È interessante sottolineare che tale effetto protettivo perdurava anche dopo anni dalla sospensione dei contraccettivi e che la riduzione del rischio era



evidente anche per le donne portatrici di mutazione di *BRCA*.

- **PCOS.** Una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato un'associazione significativa tra sindrome di Stein-Leventhal e tumore dell'endometrio, sebbene in alcuni studi presi in considerazione mancasse la correzione per fattori confondenti, quale il BMI, fattore di rischio accertato per il cancro dell'endometrio. La stessa metanalisi ha anche riportato una possibile correlazione tra ovaio policistico e aumentato rischio (da 2 a 5 volte) di tumore ovarico sieroso *borderline*, in particolare nelle pazienti obese. **Nessuna associazione** è stata invece evidenziata per i tumori maligni dell'ovaio (3).
- **Terapia ormonale sostitutiva (TOS).** I dati presenti in letteratura evidenziano un **aumentato rischio di carcinoma ovarico nelle donne che fanno uso di TOS**, in particolare per le terapie con i soli estrogeni. Tale rischio resterebbe elevato per almeno 5 anni dalla sospensione in donne che hanno fatto uso di TOS per oltre 5 anni (4). È interessante notare che la somministrazione di TOS non peggiora la prognosi di pazienti già sottoposte a trattamento per carcinoma dell'ovaio e, se assunta per brevi periodi, migliora la qualità di vita delle pazienti portatrici di mutazione del *BRCA* sottoposte a ovaro-salpingectomia profilattica.
- **Infertilità.** In passato era stato ipotizzato che l'utilizzo di clomifene citrato e gonadotropine per indurre l'ovulazione potesse avere un ruolo nell'eziopatogenesi del carcinoma ovarico. Tuttavia, dati presenti in letteratura non hanno portato a conclusioni definitive, né tali risultati sono stati confermati o smentiti da studi più recenti.

Ambientali e metabolici

- **Obesità e insulino-resistenza.** Sicuramente la funzione del tessuto adiposo di convertire perifericamente gli androgeni in estrogeni espone le donne obese ad aumentato rischio di tumore endometriale e mammario, ma **i dati riguardo il carcinoma ovarico non sono chiari**. Alcuni autori hanno ipotizzato che l'IGF-1 possa giocare un ruolo, promuovendo direttamente crescita e proliferazione cellulare e contribuendo alla carcinogenesi. Del resto, l'iperespressione di IGF-I è già stata ampiamente correlata con lo sviluppo di una serie di neoplasie, quali tumore mammario, pancreatico, intestinale e prostatico. Per il tumore ovarico i dati presenti in letteratura sono contrastanti: una metanalisi ha evidenziato che nelle donne affette da diabete il rischio di carcinoma ovarico aumentava in modo significativo del 17% (5); contrariamente a questi risultati, un'altra metanalisi non ha trovato alcuna associazione tra livelli di IGF-1, IGF-BP3 e carcinoma ovarico (6). Da sottolineare che la produzione di IGF avviene anche nell'ovaio stesso, come dimostrato dal riscontro di mRNA per IGF-I nelle linee cellulari ovariche tumorali, dove svolgerebbe un importante ruolo sia come fattore carcinogenetico che nella farmaco-resistenza.
- **Talco.** Il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico nelle donne che fanno uso di talco è del 1.6% rispetto all'1.3% di chi non ne fa uso. Tuttavia, non è chiaro se l'associazione sia causale, poiché non ci sono dati che il rischio sia maggiore con l'aumentare della frequenza o durata di applicazione. Inoltre, l'associazione non sembra più debole nelle donne che hanno subito procedure, come la legatura tubarica, che impediscono al talco di raggiungere le ovaie. Gli studi prospettici non hanno riportato associazioni significative, tranne quello di Gertig et al. che ha segnalato un'associazione con l'istotipo sieroso (7).

ATTUALI POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Nel tentativo di fornire una migliore caratterizzazione prognostica del tumore ovarico, che tenga in considerazione anche il comportamento biologico e non solo il grado, l'istologia e lo stadio, i diversi istotipi sono stati riuniti in 2 gruppi:

- tipo 1: comprende carcinoma sieroso di basso grado, carcinoma endometriode di basso grado, carcinoma a cellule chiare, carcinoma mucinoso e tumore di Brenner. Queste neoplasie sono in genere diagnosticate in stadio iniziale, presentano raramente mutazioni del gene *p53*, e sono geneticamente stabili;
- tipo 2: rappresenta il 75% dei casi e comprende il carcinoma sieroso di alto grado, il carcinoma endometriode di alto grado, il carcinoma indifferenziato e il carcino-sarcoma. Questi tumori hanno un comportamento biologico molto aggressivo, sono molto spesso diagnosticati in stadio avanzato e presentano mutazione del gene *p53*.

Come già sottolineato, la presenza della mutazione di *BRCA* condiziona prognosi più favorevole e migliore sensibilità ai farmaci a base di platino. Inoltre, un recentissimo studio di fase III (SOLO-1), i cui risultati sono stati presentati al congresso dell'ESMO nell'ottobre 2018, ha dimostrato che in donne con carcinoma ovarico avanzato portatrici di mutazione di *BRCA* l'utilizzo dei PARP-inibitori (farmaci che impediscono la riparazione del DNA) porta a un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto al *placebo*, riducendo il rischio di progressione della malattia o morte del 70% (HR = 0.30, IC95% 0.23-0.41, $p < 0.001$).

Altri marcatori prognostici di aiuto nella gestione di queste neoplasie includono i fattori angio-genetici: l'iperespressione di VEGF da parte delle cellule tumorali è correlata con un'evoluzione sfavorevole. Per tale ragione, molti RCT hanno confermato il beneficio clinico dell'aggiunta di bevacizumab al trattamento chemioterapico, sia di prima che di seconda linea.

Il miglioramento delle conoscenze dei marcatori tumorali predittivi di risposta al trattamento sarà utile per selezionare terapie modulate. Studi recenti e in parte ancora in corso sono concentrati sulla cosiddetta **target therapy**, che sfrutta la conoscenza delle caratteristiche molecolari del particolare istotipo per sperimentare terapie mirate (come i MEK-inibitori per i carcinomi sierosi di basso grado, i PARP-inibitori per i sierosi di alto grado, gli inibitori di HER2 per i mucinosi).

La **terapia chirurgica** riveste ancora oggi un ruolo fondamentale, in quanto la cito-riduzione ottimale consente un incremento della sopravvivenza media anche negli stadi avanzati di malattia, mentre negli stadi iniziali consente una stadiazione accurata sulla quale basare la scelta della terapia adiuvante successiva.

QUALI OPPORTUNITÀ DI PREVENZIONE: RUOLO DELL'ENDOCRINOLOGO

Sfortunatamente molti fattori di rischio non sono suscettibili di modifiche o non possono essere promossi per la prevenzione del cancro, come la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali. Inoltre, i fattori modificabili, come fumo, obesità e uso di TOS, hanno solo un effetto minore nel ridurre il rischio di alcuni istotipi. È stato stimato che solo il 7-11% dei tumori ovarici potrebbe essere attribuito a fattori modificabili e quindi potenzialmente prevenibile.

Negli anni è stato valutato anche il dosaggio del **CA125**, da solo o in associazione all'ecografia trans-vaginale, come ipotesi di *screening* per il carcinoma ovarico, con risultati sostanzialmente deludenti (8).

È in corso di studio l'utilizzo di **pannelli di biomarcatori** (leptina, PRL, IGF-II, *macrophage inhibitory factor* e CA125), da effettuare nelle pazienti a rischio eredo-familiare, con buona sensibilità e specificità nei risultati preliminari.

Infine, considerando l'ipotesi di una eziopatogenesi extra-ovarica e considerando l'epitelio tubarico come la fonte di origine dei tumori sierosi che rappresentano l'istotipo più frequente, la salpingectomia bilaterale con conservazione delle ovaie potrebbe drasticamente ridurre l'incidenza di questa neoplasia nei soggetti a rischio. Alcuni autori hanno, infatti, proposto la possibilità di una **salpingectomia profilattica** intorno ai 35-40 anni in donne portatrici di mutazioni di *BRCA*, con l'intento di dilazionare l'ovariectomia in età più avanzate. In ogni caso sono necessari RCT per verificare la validità di questa ipotesi.

La completa validazione di tali procedure insieme alle classiche indagini laboratoristiche e di *screening* potrà, in futuro, consentire una diagnosi precoce che, insieme alla caratterizzazione molecolare del carcinoma ovarico, ci auguriamo porti a migliori risultati in termini terapeutici e prognostici.

BIBLIOGRAFIA

1. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* [2012, 23 suppl 10: x111-7.](#)
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* [2008, 371: 303-14.](#)
3. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* [2016, 2: 14.](#)
4. Hildebrand JS, et al. Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: associations differ by regimen. *Int J Cancer* [2010, 127: 2928-35.](#)

5. Lee JY, Jeon I, Kim JW, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer* [2013, 23: 402-12](#).
6. Wang Q, Bian CE, Peng H, et al. Association of circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 with the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* [2015, 3: 623-8](#).
7. Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, et al. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* [2000, 92: 249-52](#).
8. Jacobs IJ, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* [2016, 387: 945-56](#).