Carcinoma ovarico: epidemiologia, classificazione, patogenesi, terapia

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Smolarz B, Biernacka K, Lukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Romanowicz H, Makowska M.
Ovarian cancer: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment, and estrogen receptors' molecular backgrounds
Int J Mol Sci. 2025 May 12;26(10):4611. doi: 10.3390/ijms26104611. PMID: 40429755; PMCID: PMC12111435

La rassegna di Beata Smolarz e collaboratori (International Journal of Molecular Sciences, 2025) offre un quadro aggiornato sull'epidemiologia, la patogenesi, la classificazione clinico-molecolare e le strategie terapeutiche del carcinoma ovarico, approfondendo il ruolo dei recettori estrogenici e dei polimorfismi del gene ESR1 nei processi di oncogenesi.

Il carcinoma ovarico è la seconda neoplasia ginecologica più frequente dopo quella dell'endometrio e insorge prevalentemente in età post-menopausale, fra i 55 e i 70 anni, con un picco fra i 55 e i 59 anni. A livello globale si registrano circa 240.000 nuove diagnosi l'anno, con un'incidenza più elevata in Europa, Nord America e Oceania. Poiché la **sintomatologia iniziale** è silente o aspecifica, e mancano programmi di screening efficaci per identificare la malattia allo stadio iniziale, circa il 70% dei casi viene diagnosticato in fase avanzata (FIGO III-IV), portando la sopravvivenza globale a cinque anni intorno al 30-40%.

L'eziologia della malattia è prevalentemente sporadica (75-90% dei casi), mentre il 10-15% riconosce una base ereditaria legata a mutazioni germinali ad alta penetranza nei geni oncosoppressori **BRCA1** (rischio cumulativo del 44%) e **BRCA2** (17%), coinvolti nella riparazione del DNA mediante ricombinazione omologa, oltre a sindrome di Lynch (~10%) e alterazioni di geni a penetranza minore o moderata (RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2, CHEK2).

L'analisi epidemiologica e clinica evidenzia diversi elementi determinanti nella modulazione del rischio e nel percorso diagnostico:
fattori predisponenti: età superiore ai 50 anni, menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, prima gravidanza dopo i 35 anni, obesità, diabete, terapia estrogenica sostitutiva protratta oltre i dieci anni, trattamenti di fecondazione in vitro ed **endometriosi**, che aumenta da due a quattro volte il rischio complessivo (fino a quasi dieci volte nelle forme severe) e si associa fortemente agli istotipi a cellule chiare ed endometrioide;
fattori protettivi: uso prolungato di contraccettivi orali (riduzione del rischio fino al 60% dopo dieci anni), gravidanze multiple (quattro parti riducono l'incidenza del 40%), allattamento al seno, isterectomia, salpingectomia e una dieta ricca di frutta e verdura, in particolare pomodori;
prevenzione e diagnosi: nelle portatrici di mutazioni BRCA1/2

l'annessiectomia profilattica riduce del 70-85% il rischio di carcinoma ovarico e del 60-70% la mortalità globale; l'iter diagnostico nei casi sospetti si avvale di visita ginecologica, ecografia pelvica e transvaginale, tomografia computerizzata, dosaggio di CA125 e HE4 combinati nell'algoritmo predittivo ROMA (differenziato per stato menopausale) e conferma istopatologica definitiva.
Circa il 90-95% delle neoplasie ovariche ha origine epiteliale, mentre il restante 5-10% comprende tumori non epiteliali, fra cui i tumori a cellule germinali (come il germinoma ovarico, tipico delle giovani donne e spesso diagnosticato in gravidanza) e i tumori stromali dei cordoni sessuali.

Sul piano patogenetico e molecolare, i carcinomi epiteliali vengono suddivisi in due categorie principali:
tumori di tipo I (25% dei casi): includono i carcinomi sierosi di basso grado, endometrioidi, a cellule chiare e mucinosi; derivano spesso da lesioni borderline o focolai endometriosici, presentano frequenti mutazioni dei geni KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA ed HER2, mostrano crescita lenta e raggiungono una sopravvivenza a cinque anni del 55%;
tumori di tipo II (75% dei casi): comprendono principalmente il carcinoma sieroso di alto grado, spesso originato dall'epitelio della tuba di Falloppio distale; sono caratterizzati da elevata instabilità genomica, mutazioni di TP53 (nel 90% circa dei casi) e di BRCA1/2, decorso aggressivo con metastatizzazione precoce e sopravvivenza a cinque anni inferiore al 30%.
L'impiego di **pannelli immuno-istochimici** (WT1, p53, Napsina A e recettore del progesterone) consente di discriminare i cinque principali sottotipi istologici, mentre la stadiazione anatomica segue la **classificazione FIGO** (stadi I-IV) affiancata dal grado di differenziazione istopatologica (G1-G3). I pannelli immuno-istochimici sono combinazioni di anticorpi utilizzati in anatomia patologica per identificare la natura e l'origine delle cellule tumorali.

Il trattamento standard si fonda sulla **chirurgia citoriduttiva ottimale** (isterectomia totale, annessiectomia bilaterale, linfadenectomia pelvica e paraortica), combinata con **chemioterapia sistemica** a base di paclitaxel e derivati del platino. Nelle pazienti con malattia inizialmente non resecabile si ricorre alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo, mentre nelle giovani donne con neoplasia allo stadio iniziale (FIGO IA/IB, G1-G2) e desiderose di prole è praticabile una chirurgia conservativa (fertility-sparing). La **radioterapia** riveste oggi un ruolo essenzialmente palliativo. Sul fronte delle terapie mirate, i **PARP inibitori** (quali olaparib e niraparib, che bloccano l'enzima responsabile della riparazione del DNA nelle cellule) hanno trasformato la terapia di mantenimento bloccando la riparazione del DNA nelle cellule tumorali con mutazioni BRCA1/2 o deficit della ricombinazione omologa (HRD), prolungando in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione. Nei tumori ormono-sensibili, in particolare nei carcinomi sierosi di basso grado meno responsivi alla chemioterapia, trovano impiego le **terapie endocrine di supporto** (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, come il letrozolo, e analoghi o antagonisti del GnRH, come goserelin e cetrorelix), mentre i **farmaci anti-angiogenici** sono riservati ai casi inoperabili o in progressione.

Il carcinoma ovarico è **una neoplasia ormono-dipendente** in cui gli estrogeni, soprattutto il 17β-estradiolo prodotto anche localmente dalle cellule tumorali tramite l'enzima aromatasi,

regolano proliferazione, invasività, transizione epitelio-mesenchimale e apoptosi. Tali effetti sono mediati dai recettori nucleari classici **ERα** (codificato dal gene ESR1 sul cromosoma 6q25.1) ed **ERβ** (codificato da ESR2 su 14q23), oltre che dal recettore di membrana accoppiato a proteine G (GPER1).

In questo contesto, gli autori evidenziano come lo squilibrio tra ERα ed ERβ e le varianti genetiche di ESR1 rivestano un ruolo centrale nella progressione tumorale e nella risposta alle cure:
azione opposta di ERα ed ERβ: ERα risulta iper-espresso in circa il 60% dei carcinomi ovarici (fino al 97% nei sierosi e al 100% negli endometrioidi, risultando invece assente nei carcinomi a cellule chiare) e stimola la progressione del ciclo cellulare aumentando l'espressione della ciclina D1; al contrario, ERβ esercita un'azione anti-proliferativa, pro-apoptotica e inibitoria sulla motilità cellulare riducendo la ciclina D1, ma la sua espressione diminuisce progressivamente nei tumori primari fino a perdersi nelle lesioni metastatiche;
**polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) di ESR1:G), poste in forte «linkage disequilibrium» e capaci di modulare il legame del fattore di trascrizione B-myb e lo splicing dell'mRNA; sebbene le associazioni con il rischio di carcinoma ovarico ed endometriosi mostrino variabilità fra diversi gruppi etnici, specifici genotipi (come l'allele C di PvuII e i genotipi AG/GG di XbaI in alcune casistiche) sono stati correlati a una maggiore suscettibilità tumorale;
**implicazioni cliniche e farmaco-resistenza: **mutazioni somatiche acquisite nel dominio di legame di ESR1 (in particolare nei codoni L536, Y537 e D538) sono state associate a iper-espressione dell'mRNA recettoriale e allo sviluppo di resistenza agli inibitori dell'aromatasi.
Nel complesso, l'integrazione fra profilazione genetica germinale e somatica, caratterizzazione dell'espressione differenziale dei recettori ERα ed Erβ, e analisi dei polimorfismi di ESR1 delinea** una prospettiva promettente **per:**
**
identificare nuovi biomarcatori predittivi;
affinare la stratificazione del rischio nelle donne asintomatiche;
personalizzare le strategie terapeutiche.
**