

COLLANA SIGO 2023

Volume 3

TERAPIA
ORMONALE
SOSTITUTIVA
(TOS) DOPO
UN TUMORE

A cura del
GISS MENOPAUSA SIGO



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra



Copyright © 2024 by EDRA S.p.A.
EDRA S.p.A.
Via G. Spadolini 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Presidente

Vito Trojano

Past President

Nicola Colacurci

Presidente Eletto

Elsa Viora

Vice Presidente

Giovanna Maria Salerno

Consiglieri

Giuseppe Bifulco
Ettore Cicinelli
Eleonora Coccollone
Silvia von Wunster

Tesoriere

Enrico Vizza

Segretario Generale

Valeria Dubini

ESTENSORI/REVISORI

ESTENSORI

Angelamaria Becorpi, Unit di Medicina integrata e tecnologia applicata per la salute della donna in menopausa iatrogena.

Dipartimento Materno Infantile Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Nicoletta Biglia, Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Umberto I di Torino

Angelo Cagnacci, Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia e Scienze Materno Infantili, Università di Genova

Salvatore Caruso, Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico Chirurgiche, Clinica Ginecologica, Università di Catania

Costantino Di Carlo, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Mario Gallo, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Presidio Ospedaliero Riunito di Ciriè-Lanzo, Ciriè, Torino

Marco Gambacciani, Direttore Centro Menopausa, Clinica San Rossore di Pisa, Pisa

Giuseppina Paola Grassi, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Struttura Complessa di Gin. e Ost. 1U, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Stefano Lello, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Policlinico A. Gemelli, Roma

Francesca Nocera, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro di Catania

Anna Maria Paoletti, Professore Ordinario fuori ruolo di Ginecologia e Ostetricia, Università di Cagliari, Cagliari

Paola Villa, Dipartimento di Scienze della Salute della Donna e del Bambino e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

REVISORI

Luisa Barbaro, Consultorio Familiare, Messina

Antonio Chiantera, AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

Nicola Colacurci, Dipartimento della Donna e del Bambino, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli. Past President SIGO

Barbara Del Bravo, Segretario Nazionale AGITE

Giovanni Scambia, già Presidente AGUI, già Presidente SIGO

Vito Trojano, Presidente SIGO - Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

Elsa Viora, AOGOI - Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

SOMMARIO

PREMESSA	VII
NEOPLASIE GINECOLOGICHE	
NEOPLASIE DELLA CERVICЕ UTERINA	3
NEOPLASIE DELL'OVAIO	9
CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO	19
NEOPLASIE DELLA VULVA	24
CARCINOMA DELLA MAMMELLA	35
NEOPLASIE NON GINECOLOGICHE	
CANCRO DEL COLON-RETTO	45
TUMORE DEL POLMONE	55
TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	62
CARCINOMA DELLA VESCICA	68
CARCINOMA DEL RENE	71
CARCINOMA DELLA TIROIDE	73
TUMORI DELL'APPARATO LINFOEMATOPOIETICO	75
MELANOMA	80

PREMESSA

La stesura di queste raccomandazioni nasce dall'esigenza di medici, addetti alla salute, donne e loro familiari di conoscere se la terapia ormonale sostitutiva (TOS) possa essere usata da donne affette da tumore o dopo la guarigione di un tumore e, nello specifico, dal tipo specifico di tumore. È sempre migliore l'approccio terapeutico alla maggior parte delle patologie oncologiche che dalle terapie, sia chirurgiche sia mediche sia radioterapiche, vengono trattate con remissione e guarigione. Accanto agli indubbi benefici è da considerare che la maggior parte dei trattamenti oncologici induce la menopausa precoce nelle donne in età riproduttiva, con ripercussioni negative immediate sulla qualità di vita per la mancanza di controllo del centro termo-regolatorio e di alcuni neurotrasmettitori centrali esercitato dagli ormoni ovarici. Con il perdurare dell'assenza degli ormoni ovarici, altri organi e apparati risentono negativamente della mancanza dell'effetto protettivo della funzione endocrina dell'ovaio, soprattutto a livello del basso tratto genitale (vulva, vagina e uretra), del sistema scheletrico (ossa e articolazioni), del sistema cardio-circolatorio (cuore e vasi) e del sistema nervoso centrale (SNC). Partendo da tali considerazioni, i componenti del Gruppo Italiano di Studio SIGO (GISS) Menopausa intendono promuovere le raccomandazioni per la TOS dopo un tumore, considerando le più frequenti neoplasie ginecologiche e alcune neoplasie non ginecologiche. I componenti del GISS Menopausa hanno elaborato le raccomandazioni sull'uso della TOS dopo un tumore valutando singolarmente e unanimemente gli articoli scientifici pubblicati in letteratura e recensiti su Pubmed, Scopus, Medline, The Cochrane Library, Web of Science, utilizzando le parole chiave Hormonal Replacement Therapy e il nome della neoplasia considerata.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale del GISS Menopausa sarà costi-

tuita da elaborazioni di informazioni scientifiche per assistere medici e pazienti nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche condizioni cliniche e, nello specifico, sull'uso della TOS dopo un tumore. Per ogni neoplasia considerata sarà proposto un breve approfondimento terapeutico ed epidemiologico a livello nazionale, con indicazioni su sopravvivenza e prevalenza, dati biologici ed epidemiologici su TOS e neoplasia, valutando i fattori di rischio della neoplasia per le utenti sane e per le utenti già affette dalla neoplasia o in remissione.

Tra quelle ginecologiche sono state incluse le neoplasie cervicali, ovariche, vulvari, endometriali e mammarie. Tra quelle non ginecologiche sono state incluse le neoplasie del colon-retto, polmonari, del SNC, vescicali, renali, tiroidee, del sistema linfoematopoietico e i melanomi.

I componenti del GISS Menopausa sono: Barbaro Luisa, Becorpi Angelamaria, Biglia Nicoletta, Cagnacci Angelo, Caruso Salvatore, Del Bravo Barbara, Di Carlo Costantino, Gallo Mario, Gambacciani Marco, Grassi Giuseppina Paola, Lello Stefano, Nocera Francesca, Paoletti Anna Maria, Villa Paola, Trojano Vito (Presidente SIGO, già Direttore Dipartimento Donna e UOC di Ginecologia e prevenzione Oncologica Istituto Tumori IRCCS Bari, già Presidente Nazionale AOGOI), Colacurci Nicola (già Presidente SIGO, già Presidente AGUI), Chiantera Antonio (già Presidente SIGO e Presidente AOGOI), Scambia Giovanni (Presidente AGUI, già Presidente SIGO), Viora Elsa (già Presidente AOGOI)

Il presente lavoro è dedicato alla memoria di Mario Gallo e di Nicoletta Biglia.

COLLANA SIGO 2023

Volume 3

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA
(TOS) DOPO UN TUMORE

NEOPLASIE GINECOLOGICHE



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

NEOPLASIE DELLA CERVICE UTERINA

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il cancro della cervice uterina (CCU) è la seconda neoplasia più frequente nelle donne in tutto il mondo, e la quarta causa di morte per cancro nelle donne. La sua incidenza è più alta nei Paesi in via di sviluppo. Grazie ai programmi di screening e alla disponibilità della vaccinazione anti-HPV, l'incidenza nei nostri Paesi si è ridotta negli ultimi anni. Il sottotipo istologico più frequente, il carcinoma a cellule squamose (CSQ), rappresenta circa l'80% dei casi, mentre il secondo più frequente è l'adenocarcinoma (ACA), che costituisce circa il 15% dei casi. Entrambi questi tumori riconoscono una patogenesi legata all'infezione da HPV [1]. I carcinomi adenosquamosi e neuroendocrini della cervice sono tumori rari, responsabili solo del 5% dei casi.

FATTORI DI RISCHIO

L'infezione da HPV ha un ruolo determinante nello sviluppo della neoplasia; in circa il 99,7% dei CCU si ritrova il DNA del virus. L'infezione da HPV è molto diffusa, con prevalenza nella popolazione generale che supera l'80%, ed è ritenuta la condizione necessaria, seppure non sufficiente, per lo sviluppo della neoplasia invasiva. Sia il carcinoma in situ sia quello invasivo sono patologie associate a numerosi fattori di rischio, quali inizio precoce dell'attività sessuale, numero elevato di partner, gravidanze multiple, giovane età alla prima gravidanza, basso status socio-economico, fumo di sigaretta, infezioni genitali, utilizzo della contraccettione ormonale (CO) e scarsa igiene sessuale. La contemporanea esistenza di concause, o cofattori, crea la condizione per cui si instauri un'infezione persistente da HPV, che è la condizione più rischiosa per lo sviluppo del CCU. I cofattori sono: terapia con CO [2], immunodepressione, altre infezioni sessualmente trasmesse e fumo.

CO e rischio di CCU (CSQ e ACA)

I dati di letteratura sull'associazione fra CO e CCU nel corso del tempo hanno evidenziato una tendenza a un aumento del rischio con un'associazione da un grado lieve a uno più rilevante. Uno studio osservazionale di coorte ha mostrato un'incidenza aumentata di CCU con l'uso prolungato di CO [3]. Un altro studio di coorte retrospettivo inglese su un'ampia casistica [4] ha concluso che l'uso dei CO per lunga durata rappresenta uno dei numerosi fattori di rischio. Tra essi però il più importante, sia per CSQ sia per ACA, è la positività al test per l'HPV.

Una più recente revisione di 24 studi epidemiologici e metanalisi su un campione di circa 16.000 donne con CCU ha confermato che il rischio di sviluppare tale neoplasia aumenta con la durata d'uso del CO (rapporto di rischio (RR) per >5 anni 1,90; intervallo di confidenza (IC) al 95% 0,69-2,13) [5]. Il rischio si riduce fino a scomparire alla cessazione d'uso. In particolare, l'incremento dell'incidenza cumulativa dai 20-30 anni ai 50 anni è stimato da 3,8/1000 a 4,5/1000 nei Paesi occidentali. In uno studio caso-controllo del 1990 [6] il rischio associato all'uso di CO risultò significativamente aumentato solo per l'istotipo ACA (RR 2,2), mentre per il CSQ l'effetto fu minimo (RR 1,1). Ursin et al. [7], in uno studio retrospettivo caso-controllo, hanno analizzato il rischio solo per l'istotipo ACA in una popolazione di 176 casi e 312 controlli concludendo che l'uso del CO aumenta di circa 2 volte il rischio (RR 2.1, IC al 95% 1,1-3,8). Un altro studio [8] ha esaminato il ruolo dell'HPV nel rischio di ACA: al di là dell'alto rischio riscontrato per i portatori di HPV 16-18, il RR è risultato aumentato in relazione a terapie con CO prolungate, soprattutto se >12 anni.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Incidenza: il CCU rappresenta il 9° tumore più frequente (2%) nel sesso femminile, con circa 1 caso ogni 170 donne. Il numero delle nuove diagnosi in Italia è di 2100 casi all'anno, in calo rispetto agli anni precedenti [9].

Età di massima incidenza: il CCU è più frequente in donne fra 35-45 anni. Il picco di incidenza del CCU in situ è intorno ai 30 anni. Il CCU invasivo ha un picco di incidenza fra 40-65 anni, periodo menopausale, con 16 casi su 100.000 donne.

Sopravvivenza: la sopravvivenza a 5 anni dipende dallo stadio di malattia. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i CCU è aumentata negli ultimi 20 anni dal 63% al 71%.

TOS E RISCHIO DI CCU (CSQ E ACA)

Nonostante i CO siano considerati fra i fattori di rischio per CCU, i dati di letteratura più recenti tendono a escludere un'associazione positiva fra TOS e rischio di CCU. Uno studio osservazionale del 1987 [10] ha riportato una riduzione del rischio di associazione fra TOS e CCU. Questi risultati sono stati confermati da studi successivi: uno studio di coorte di Adami et al. [11] e uno studio caso-controllo di Parazzini et al. [12]. Uno studio di coorte svedese con follow-up di 16 anni ha mostrato una proporzione di incidenza inferiore all'unità [13].

L'ampio studio randomizzato controllato con placebo Women's Health Initiative (WHI) del 2002 [14] e gli studi di follow-up successivi, pur non avendo come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del CCU, non hanno riportato un eccesso di rischio per CCU con la TOS combinata continua. Una più precisa lettura dello studio WHI nel 2003 sui dati riguardanti l'incidenza dei tumori ginecologici [15] ha rilevato che nel follow-up di 5,6 anni si erano riscontrati 13 casi di CCU, un'incidenza molto bassa che non permetteva di evidenziare alcuna associazione con la TOS.

Al contrario, un ampio studio multicentrico caso-controllo ha evidenziato differenze significative per quanto riguarda il rischio di CCU tipo ACA. In questo studio, il rischio di CCU per l'uso di TOS rimaneva basso, ma nel caso di ACA il rischio era 2,1 (IC al 95% 0,95-4,6) [16].

Studi osservazionali più recenti hanno valutato dettagliatamente le terapie utilizzate. Lo studio finlandese di Jaakkola et al. [17], su un'ampia popolazione che utilizzava un trattamento estroprogestinico, ha analizzato l'incidenza di lesioni precancerose e di CCU: il rischio non era aumentato per lesioni precancerose, era diminuito per i CCU CSQ e aumentato per i CCU ACA per un uso >5 anni.

Uno studio del 2009 che ha analizzato il rischio con una specifica TOS, associazione estradiolo e diidroprogesterone, non ha evidenziato un aumento dell'incidenza di CCU fra le utilizzatrici [18].

Infine, uno studio prospettico multicentrico (EPIC) [19] ha analizzato l'associazione con il fattore terapie ormonali: il rischio di lesione precancerosa CIN3 e carcinoma invasivo con l'uso di CO è aumentato solo per una durata di utilizzo >15 anni.

L'uso di TOS non è associato a un aumentato rischio di sviluppare CCU, e uno studio di Smith et al. [20], in un gruppo di 105 donne che assumevano TOS, non ha osservato una maggiore incidenza di infezione da HPV.

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CCU

Il solo studio randomizzato controllato in letteratura che ha valutato l'incidenza di recidiva di CCU correlata alla TOS in pazienti con pregresso CCU allo stadio I o II è stato condotto da Ploch et al. nel 1987 [21]. Sono state considerate 120 pazienti e nel follow-up a 5 anni non si è notata alcuna modificazione né nell'incidenza di recidive né nella sopravvivenza (*survival rate*).

Più recentemente, le numerose revisioni sull'uso della TOS nelle pazienti con pregresso tumore ginecologico non hanno evidenziato altri studi specifici come quello di Ploch et al. Una review del 1999 [22] sull'uso della TOS in pazienti con pregresso CCU riporta i dati di Ploch et al. [21] e conclude che non vi sono interferenze fra CCU e TOS. Una review di Biglia et al. del 2004 [23] e una successiva del 2015 [24] riportano lo studio di Lacey et al. [16] sul rischio aumentato di ACA con uso di TOS, evidenziando un possibile maggior rischio con l'uso di TOS rispetto al solo istotipo ACA. Revisioni successive [23-28] hanno confermato l'assenza di controindicazioni all'uso di TOS in pazienti con pregresso CCU, ma hanno riportato un possibile maggior rischio rispetto all'istotipo (ACA).

RACCOMANDAZIONI

- La TOS in caso di CCU istotipo CSQ non è controindicata.
- La TOS in caso di CCU istotipo ACA non è raccomandata.

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins & Cotran. Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
2. Psyrris A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 2008;5:24-31.
3. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. Br J Cancer 2006;95:385-9.
4. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007;120:885-91.
5. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data

for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.

6. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM. Oral Contraceptive Use and Risk of Invasive Cervical Cancer. *Int J Epidemiol* 1990;19:4-11.
7. Ursin G, Monroe K. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994;344:1390-4.
8. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM. Human Papillomavirus and Long-term Oral Contraceptive Use Increase the Risk of Adenocarcinoma *in Situ* of the Cervix. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10:171-7.
9. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM 2018): Neoplasie dell'utero, endometrio e cervice. Available at https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Utero.pdf
10. Hunt K, Vessey M, Mcpherson K. Long-term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;93:620-35.
11. Adami H-O, Persson I, Hoover R. Risk of Cancer In Women Receiving Hormone Replacement Therapy. *Int J Cancer* 1989;44:833-9.
12. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ* 1997;315:85-8.
13. Persson I, Yuen J, Bergkvist L. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.
14. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
15. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
16. Lacey JV, Jr, Brinton LA, Barnes WA. Use of Hormone Replacement Therapy and Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. *Gynecol Oncol* 2000;77:149-54.
17. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537-E543.
18. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009;12:514-24.
19. Roura E, Travier N, Waterboer T. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016;11: e0147029.

20. Smith EM, Turek LP, Haugen TH, et al. The frequency of human papillomavirus detection in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 1997;65:441-6.
21. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987;26:169-77.
22. Burger CW, van Leeuwen FE, Scheele F. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999;32:69-76.
23. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004;48:333-46.
24. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas* 2015;82:296-8.
25. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010;65:190-7.
26. Angioli R, Luvero D, Armento G. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;124:51-60.
27. Schindler AE. Hormone replacement therapy (HRT) in women after genital cancer. *Maturitas* 2002;41 Suppl 1:S105-11.
28. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.

NEOPLASIE DELL'OVAIO

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il carcinoma ovarico rappresenta il 2,5% di tutti i tumori maligni nel sesso femminile ed è causa del 5% dei decessi per cause neoplastiche femminili, soprattutto perché la diagnosi avviene spesso in fase avanzata di malattia. L'incidenza del carcinoma ovarico nei Paesi industrializzati è in aumento, con circa 17 casi/100.000 donne/anno, con una mortalità di 12/100.000 per anno [1]. Il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico durante la vita è pari all'1,3% (1 caso su 78). L'incidenza annua è 11,8 casi /100.000 [1]. Il tumore colpisce sia le donne in età riproduttiva sia quelle di età avanzata, e comprende un gruppo eterogeneo di patologie con caratteristiche diverse per eziologia, biologia molecolare, aggressività e resistenza ai trattamenti. Tra i tumori ovarici esistono differenze in termini di epidemiologia, fattori di rischio, pattern di disseminazione, alterazioni genetiche e prognosi. L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America, ove si registrano 15 nuovi casi/100.000 donne/anno. L'80-90% dei tumori ovarici insorge in donne di 20-65 anni, meno del 5% in età pediatrica; il picco di massima incidenza è fra 50-70 anni. Il 90% dei tumori maligni insorge dopo i 40 anni: il 5-10% sono tumori a malignità intermedia (borderline), più comuni in donne di 40-50 anni.

La sopravvivenza globale a 5 anni delle pazienti con tumori epiteliali maligni dell'ovaio si aggira intorno al 50%, ma ciò è influenzato da diversi fattori, quali il tipo istologico, lo stadio e il grado. Se il tumore è confinato all'ovaio la sopravvivenza a 5 anni può raggiungere il 90%, mentre scende al 15-20% negli stadi avanzati. La sopravvivenza a 5 anni è >90% nelle pazienti a basso rischio (stadio IA-IB grado 1), 70-80% in quelle a rischio intermedio (stadio IA-IB grado 2/stadio IC G1) e 50-60% in quelle ad alto rischio (stadio IA o IB grado 3/stadio IC grado 2-3/tutti gli stadi II/istologia a cellule chiare o indifferenziata) [2].

TUMORI EPITELIALI

Le neoplasie epiteliali maligne rappresentano il 60% delle neoplasie ovariche. Oltre il 90% delle neoplasie ovariche sono carcinomi epiteliali ovarici (Epithelial Ovarian Carcinoma, EOC), che includono il carcinoma ovarico sieroso di alto grado (High Grade Serous Ovarian Carcinoma, HGSOC) (70%), il carcinoma ovarico di basso grado (Low Grade Serous Ovarian Carcinoma, LGSOC) (<5%), il carcinoma endometrioidale (Endometrial Carcinoma, EC) (10%), il carcinoma a cellule chiare (Clear Cell Carcinoma, CCC) (10%) e i carcinomi ovarici mucinosi (Mucinous Ovarian Carcinomas, MOCs). I MOCs ovarici primitivi sono molto rari, esclusa la forma metastatica dal tratto gastrointestinale, sono primitivi ovarici in una percentuale pari al 3% [3]. Sono tumori ovarici epiteliali anche i tumori ovarici borderline (Borderline Ovarian Tumors, BOTs) sierosi, mucinosi, endometrioidi e a cellule chiare [4]. I BOTs, siano essi sierosi, che incidono per il 50%, siano essi mucinosi, che incidono per il 45%, che i sottotipi meno comuni quali l'endometrioidale, a cellule chiare, il sieromucinoso e il tumore borderline di Brenner [4], sono caratterizzati da buona prognosi con sopravvivenza a 10 anni del 97% per tutti gli stadi combinati [5]. Nel 1971 la FIGO li ha riconosciuti quali tumori "a basso potenziale maligno" [6]. I tumori maligni di Brenner, i carcinosarcomi e i carcinomi misti sono forme molto rare di EOC [7].

TUMORI NON EPITELIALI

I tumori ovarici non epiteliali sono meno aggressivi dei tumori epiteliali. I tumori ovarici non epiteliali comprendono i tumori delle cellule germinali (disgerminoma, tumore del sacco vitellino, carcinoma embrionale, carcinoma corionico non gestazionale, tumore a cellule miste, carcinoide ovarico e forme più rare) costituiscono il 3% di tutte le neoplasie ovariche. I tumori stromali del cordone sessuale ovarico: tumori variabili tra cui tumore a cellule della granulosa (granulosa cell tumor, GCT) giovanile e adulto, tumore a cellule di Sertoli e tumore a cellule di Leydig rappresentano il 2% di tutte le neoplasie [5].

RECETTORI PER GLI ESTROGENI E IL PROGESTERONE NEI TUMORI OVARICI

I recettori per gli estrogeni (Estrogen Receptors, ERs) e i recettori per il progesterone (Progesterone Receptors, PRs) sono più elevati in LGSOC, EC e HGSOC rispetto a MOC e CCC [8-10] e iperespressi nei GCT dell'adulto [11]. Sono assenti nei tumori delle cellule germinali. L'equilibrio ER α (pro-mitotico) e ER β (anti-mi-

totico) è di fondamentale importanza [10,12], così come l'espressione contemporanea di PRs, il cui stimolo esercita effetti antimitotici e proapoptotici.

Nel HGSOC l'espressione dei PRs è associata a una prognosi favorevole e a una sopravvivenza libera da malattia più lunga [13]. La terapia adiuvante con tamoxifene o inibitori dell'aromatasi ha ottenuto un beneficio clinico nel 40,1% degli HGSOC [10]. È stata utilizzata la terapia ormonale adiuvante con analoghi del GnRH nel LGSOC. È stato trattato un numero limitato di casi (9), che hanno mostrato una sopravvivenza libera da malattia di 76,4 mesi, maggiore a quella di 22,9 mesi osservata in 15 donne di controllo. Tuttavia, la differenza non è risultata statisticamente significativa [14]. Nessun effetto positivo è stato osservato con la terapia ormonale di mantenimento (LGSOC non completamente rimosso) [14]. In un altro studio, gli antiestrogeni o gli inibitori dell'aromatasi non hanno aumentato la sopravvivenza, ma hanno prolungato la sopravvivenza libera da malattia (80 vs 30 mesi) [15]. Esistono dati limitati sul EC [10], mentre il tasso di risposta dei GCT è del 46-48% [10,11]. Una metanalisi sulla terapia endocrina adiuvante ha messo in evidenza un beneficio clinico (risposta completa, risposta parziale, malattia stabile o nessuna progressione) nel 41% delle donne sopravvissute ai tumori epiteliali dell'ovaio, nel 46% nei tumori ER/PR positivi e nel 36% nei tumori con stato recettoriale sconosciuto. È interessante notare che il beneficio clinico è risultato simile con gli inibitori dell'aromatasi, il tamoxifene, il tamoxifene più un progestinico e l'etinilestradiolo (un estrogeno) più un progestinico [16]. Pertanto, la somministrazione di progesterone assieme a un estrogeno esogeno sembra indurre lo stesso beneficio della somministrazione di antiestrogeni o inibitori dell'aromatasi.

FATTORI DI RISCHIO

Le cause dell'insorgenza della malattia non sono ancora chiare. Una storia familiare di malattia è un fattore associato a un aumentato rischio di neoplasia (fattori genetici familiari), ma nel tempo si sono formulate diverse ipotesi. L'ovulazione incessante e la stimolazione gonadotropinica possono portare a mutazioni cellulari e favorire la trasformazione neoplastica (fattori endocrini). L'ovaio può essere esposto all'azione di cancerogeni attraverso la vagina e le tube di Falloppio (fattori ambientali). Più di recente, per gli HGSOC si ipotizza che il tumore origini da una lesione precancerosa localizzata nella tuba [17].

Fattori ambientali

È stato descritto un aumento del rischio con l'esposizione ad asbesto e talco [18], all'abuso di alcol [19], all'obesità [20] e a dieta ricca di grassi [21]. Il fumo di sigaretta

si associa a un aumentato rischio di tumori mucinosi [22,23] e ridotto rischio per CCC ed endometrioide [23]. L'attività fisica regolare, ma non estrema, e una dieta ricca di sostanze atte a ridurre lo stress ossidativo, quali per esempio il tè verde, sono associate a riduzione della mortalità per carcinoma ovarico [24]. Anche una dieta ricca di fibre, carotene, vitamina C, vitamina E retinolo ha dimostrato un effetto protettivo sul carcinoma ovarico [25]. Un ruolo protettivo sembra essere svolto dalla vitamina D, come dimostrato dall'evidenza che una minore esposizione al sole, e quindi ai raggi UV, capaci di attivare a livello cutaneo il 7-deidrocolesterolo in previtamina D che poi verrà isomerizzata in vitamina D, espone a più alta mortalità per carcinoma ovarico [26]. Inoltre, gli esperimenti in vitro e negli animali hanno dimostrato che la vitamina D e i suoi analoghi sintetici sono capaci di inibire la crescita e aumentare l'apoptosi di cellule ovariche [27], e che recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule umane di carcinoma ovarico [28].

L'eterogenea associazione dei fattori di rischio con i diversi istotipi sottolinea l'importanza di condurre studi eziologici distinti per le differenti varianti istologiche di carcinoma ovarico. Una storia di malattia infiammatoria pelvica (Pelvic Inflammatory Disease, PID) aumenta il rischio di tumore ovarico borderline, con almeno due episodi di PID associati a rischio doppio per questa neoplasia [29]. È stata riportata un'aumentata incidenza di tumori ovarici endometrioidi e a cellule chiare in donne con endometriosi e, soprattutto, in quelle con storia clinica di lunga durata (>10 anni) e diagnosi anteriore ai 30 anni di età [30].

Fattori genetici familiari

La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica. Pattern familiari o ereditari si riscontrano in circa il 10% delle neoplasie maligne epiteliali. Un pregresso tumore mammario, endometriale, del colon o una storia familiare positiva per carcinoma dell'ovaio sono fattori familiari da considerare. La condizione genetica più frequente è la mutazione dei geni BRCA 1 e BRCA 2: nella popolazione generale il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico è dell'1,8%. Tale rischio aumenta al 20-60% nelle donne portatrici di mutazione del gene BRCA1 e BRCA2 [31].

Fattori endocrini

La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di CO riducono il rischio di tumore epiteliale ovarico in relazione al ridotto numero delle ovulazioni determinanti un traumatismo a livello dell'epitelio ovarico. In particolare, ogni gravidanza a termine riduce del 30-40% il rischio di carcinoma epiteliale dell'ovaio e dopo la prima gravidanza ogni gravidanza a termine riduce ancora il rischio del 14-20% [32]. L'effetto protettivo dei CO è direttamente proporzionale

alla durata di assunzione, come evidenziato da uno studio epidemiologico che ha esaminato retrospettivamente 45 studi epidemiologici [33].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

L'Associazione Italiana di Oncologia (AIOM) e l'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTum) hanno calcolato che nel 2016 in Italia sono stati diagnosticati 5200 nuovi casi di carcinoma ovarico (AIOM/AIRTum 2016), e che nel nostro Paese il rischio di ammalarsi e di morire di questa neoplasia è dell'1,4% (1:74) e dello 0,7% (1:139), rispettivamente [2]. Dati più recenti [34] stimano 5200 nuove diagnosi nel 2020. In merito alla mortalità, per il 2021 sono stimati 3200 decessi. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 43%. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata dall'aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 55%: in merito alla prevalenza sono 49.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio.

TOS E RISCHIO DI CARCINOMA OVARICO

Uno studio di coorte ha mostrato un aumento del rischio di cancro ovarico nelle donne che utilizzavano estrogeni da soli o in associazione sequenziale con un progestinico, ma non con una terapia ormonale combinata estroprogestinica [35]. Nello studio WHI, la prevalenza del cancro ovarico, valutata dopo 5,6 e 13 anni di follow-up, non è risultata aumentata nel gruppo di donne che usavano la terapia combinata estroprogestinica [36]. Un'analisi aggregata di 5 studi caso-controllo di popolazione non ha mostrato un aumento del rischio di cancro ovarico con l'uso della TOS (OR 0,85, IC al 95% 0,72-1,0). L'analisi dei sottogruppi ha indicato un rischio ridotto di MOC (OR 0,40, IC al 95% 0,18-0,91) [37]. Studi osservazionali indicano che il rischio di BOT, sia sieroso sia mucinoso, non è aumentato nelle utilizzatrici di TOS, sebbene non sia stato specificato il regime di trattamento usato [38]. Un altro studio riporta un aumentato rischio dopo qualsiasi tipo di TOS utilizzata per un periodo ≥ 4 anni [39]. Uno studio danese riporta un aumentato rischio di BOT sottotipo sieroso con l'uso di TOS [40].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO TUMORE OVARICO

Una revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali e randomizzati [41], effettuati su un numero non elevato di casi, ha evidenziato che gli estrogeni da soli, il tibolone e la TOS non hanno effetto negativo sulla sopravvivenza globale e sulla recidiva del tumore in donne dopo EOC e BOT (n = 150). L'analisi sulla ricor-

renza ha mostrato per la recidiva del tumore per ogni studio e per tutti gli studi combinati un rischio relativo aggregato pari a 0,83 (IC al 95% 0,64-1,07), e ciò è risultato indipendente dallo stadio e dal grado del tumore, valutati sulla base dei criteri stabiliti dalla FIGO [42]. Le stesse conclusioni sono emerse da altri due studi di revisione [43,44]. Un successivo studio controllato randomizzato [45], un'analisi retrospettiva di coorte [46] e una revisione sistematica con metanalisi [47] indicano che la TOS migliora, quindi allunga, il periodo libero da malattia e la sopravvivenza globale dopo EOC, indipendentemente dall'età, dalla differenziazione del tumore, dallo stadio FIGO e dal completo debulking del tumore. Nessuno studio ha valutato specificatamente l'effetto della TOS dopo LGSOC.

La preservazione della fertilità, con conservazione di una o entrambe le ovaie, è una condotta terapeutica riconosciuta nei casi di BOT in donne in età fertile [48]. Non vi sono dati che mostrino una controindicazione alla TOS dopo un BOT sottotipo mucinoso [49]. Per quanto concerne i BOT sottotipo sieroso, non esistono evidenze specifiche sull'uso della TOS. La recidiva o la trasformazione del BOT sottotipo sieroso in LGSOC è favorita dalla disseminazione peritoneale e dai criteri anatomopatologici peggiorativi (micropapillare, microinvasione). Non esistono prove che questi processi siano favoriti dalla TOS, sebbene alcune opinioni di consenso indichino che in questi casi la TOS possa aumentare il rischio di recidiva di BOT [49]. Non esistono dati specifici sugli altri BOTs, sui disgeminomi o sui tumori a cellule di Sertoli o di Leyding. La terapia ormonale adiuvante è stata utilizzata efficacemente dopo i GCT dell'adulto [49].

RACCOMANDAZIONI

- La TOS può essere utilizzata dopo HGSOC, EC, MOC e probabilmente CCC. Questi tumori esprimono ERs e PRs, ma la loro recidiva non è risultata aumentare con l'uso della TOS.
- La TOS deve essere prescritta con grande cautela dopo LGSOC. Gli analoghi del GnRH, gli antiestrogeni e gli inibitori dell'aromatasi sembrano migliorare la sopravvivenza libera da malattia, ma non la mortalità dopo LGSOC. Sfortunatamente, la TOS non è stata studiata in questi casi. Nelle metanalisi la TOS riduce la recidiva di EOC, come altre terapie adiuvanti e la TOS non rappresenta un fattore di rischio specifico per LGSOC.
- L'uso della TOS è permesso dopo BOT sottotipo mucinoso, probabilmente dopo BOT sottotipo endometrioidale, a cellule chiare e BOT sottotipo Brenner.

RACCOMANDAZIONI

- La TOS può essere prescritta con grande cautela dopo BOT sottotipo sieroso. Non vi sono specifici dati di ricorrenza di BOT sottotipo sieroso nelle utilizzatrici di TOS, ma la TOS sembra rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di BOT sottotipo sieroso.
- L'uso della TOS è permesso dopo i tumori non epiteliali dell'ovaio a eccezione dei GCTs.
- Infine, la TOS è più indicata rispetto al trattamento con soli estrogeni dopo un EOC, perché gli estrogeni da soli sono un fattore di rischio per EOC e la maggior parte dei dati nelle donne che hanno superato il cancro (cancer survivors) sono stati ottenuti con la terapia combinata con estrogeni e progestinici (TOS).

BIBLIOGRAFIA

1. Torre LA, Trabert B, De Santis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin* 2018;68:284-96.
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM 2016): AIOM/AIRTUM data 2016 available: <https://www.aiom.it/eventi-aiom/aiom-airtum-i-numeri-del-cancro-in-italia-2016/>
3. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1256-66.
4. Seidman JD, Soslow RA, Vang R. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004;35:918-33.
5. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125:661-6.
6. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, et al. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004;35:910-7.
7. Radu MR, Prădatu A, Duică F, et al. Ovarian Cancer: Biomarkers and Targeted Therapy. 2021;9:693.
8. Chen S, Dai X, Gao Y, et al. The positivity of estrogen receptor and progesterone receptor may not be associated with metastasis and recurrence in epithelial ovarian cancer. *Sci Rep* 2017;7:16922.
9. Escobar J, Klimowicz AC, Dean M, et al. Quantification of ER/PR expression in ovarian low-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2013;128:371-6.
10. Langdon SP, Herrington CS, Hollis RL, Gourley C. Estrogen Signaling and Its Potential as a Target for Therapy in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12:1647.

11. Yang AD, Curtin J, Muggia F. Ovarian adult-type granulosa cell tumor: focusing on endocrine-based therapies. *Int J Endocr Oncol* 2018;5.
12. Bogush TA, Basharina AA, Bogush EA, et al. The expression and clinical significance of ER β /ER α in ovarian cancer: can we predict the effectiveness of platinum plus taxane therapy? *Ir J Med Sci* 2022;191:2047-53.
13. Sieh W, Köbel M, Longacre TA, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:853-62.
14. Schlumbrecht MP, Sun CC, Wong KN, et al. Clinicodemographic factors influencing outcomes in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer* 2011;117:3741-9.
15. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35:1103-11.
16. Paleari L, Gandini S, Provinciali N, et al. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: A comprehensive review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;146:504-13.
17. Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:3-9.
18. Slomovitz B, de Haydu C, Taub M, Coleman RL, Monk BJ. Asbestos and ovarian cancer: examining the historical evidence. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:122-8.
19. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-65.
20. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:902-12.
21. Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, et al. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149:21-31.
22. Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, et al. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159:133-9.
23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:946-56.
24. Zhang M, Lee AH, Binns CW, Xie X. Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004;112:465-9.
25. Zhang M, Lee AH, Binns CW. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 2004;92:320-6.
26. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1133-6.

27. Jiang F, Bao J, Li P, Nicosia SV, Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through the down-regulation of telomerase. *J Biol Chem* 2004;279:53213-53221.
28. Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. *Int J Cancer* 2000;86:40-6.
29. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V et al; on behalf of the Ovarian Cancer Association Consortium. *Am J Epidemiol* 2017;185:8-20.
30. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 2012;124:164-9.
31. Paoletti AM, Piras B, Pilloni M et al. Epidemiology of epithelial ovarian carcinoma. In Pagg 3-12 Ovarian Neoplasm Imaging. Saba L, Rajendra Acharaya U, Guerriero S, Suri J (eds), Springer Science + Business Media New York 2013.
32. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies: II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-1203.
33. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. 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.
34. Cecere SC, Pignata S. In pagg-74-76 I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore, 2022.
35. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
36. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
37. Lee AW, Wu AH, Wiensch A, et al. Estrogen Plus Progestin Hormone Therapy and Ovarian Cancer: A Complicated Relationship Explored. *Epidemiology* 2020;31:402-8.
38. Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Goldsmith DF. Hormone replacement therapy and invasive and borderline epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Detect Prev* 2005;29:124-32.
39. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian borderline tumors: a national cohort study. *Cancer Causes Control* 2012;23:113-20.
40. Rasmussen ELK, Hannibal CG, Dehlendorff C, et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol* 2017;144:571-6.
41. Li D, Ding C-Y, Qiu L-H. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;139:355-62.

42. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119:2907-15.
43. Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, et al. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2016;23:335-42.
44. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2017;146:427-35..
45. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4138-44.
46. Ji E, Kim K, Lee B , et al. Postoperative Hormone Replacement Therapy and Survival in Women with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;14:3090.
47. Achimaş-Cadariu PA, Păun DL, Paşca A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15:356.
48. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer* 2019;116:35-44.
49. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, et al. Borderline ovarian tumors: French guidelines from the CNGOF. Part 2. Surgical management, follow-up, hormone replacement therapy, fertility management and preservation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50:101966.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Esistono diversi tipi di neoplasie endometriali, differenziabili in neoplasie endometriali di tipo I e in neoplasie endometriali non tipiche, o di tipo II.

Le neoplasie endometriali di tipo I sono sensibili agli ormoni sessuali e sono aumentate in tutte le situazioni di iperestrogenismo. La terapia del carcinoma endometriale è chirurgica [1], e nelle forme non tipiche prevede sempre la rimozione di utero e ovaie ed eventualmente linfadenectomia e, in alcuni casi, omentectomia. Nelle forme endometrioidi la terapia dipende dallo stadio: negli stadi avanzati l'approccio può essere chirurgico e/o chemio-radioterapico. La maggior parte dei tumori di tipo endometrioidi è in stadio precoce FIGO I o II: in questi casi il trattamento di elezione è chirurgico, con asportazione di utero e ovaie. In donne prima dei 45 anni le ovaie possono essere conservate se la malattia è allo stadio I e a rischio basso o intermedio, cioè grado di differenziazione G1/G2 o G3 con infiltrazione della parete miometriale <50%.

In tutti gli altri casi (gradi di tumore più elevati in donne fertili e in tutte le donne in postmenopausa) le ovaie sono asportate in concomitanza all'isterectomia (rimozione dell'utero).

A seconda del grado di differenziazione del tumore e al suo grado di infiltrazione della parete miometriale può essere eseguita una linfadenectomia a scopo stadiativo o la valutazione del linfonodo sentinella. A seconda dello stato linfonodale, dell'infiltrazione linfo-vascolare e della differenziazione cellulare, l'intervento chirurgico è seguito o meno da terapia radiante adiuvante con brachiterapia o radioterapia esterna. La comparsa di un tumore endometriale in fase premenopausale può quindi comportare l'induzione di una menopausa chirurgica conseguente all'ovariectomia bilaterale.

Nelle donne in postmenopausa, l'ovariectomia bilaterale induce una riduzione degli estrogeni, del testosterone e del DHEAS [2], che convertiti a livello perife-

rico in estrogeni possono contrastare l'effetto dell'ipoestrogenismo. In queste donne la sintomatologia vasomotoria e genito-urinaria e la perdita di massa ossea, tipiche del periodo postmenopausale, possono ulteriormente peggiorare. I tumori dell'endometrio sono piuttosto frequenti ma sono associati a una bassa mortalità. Questo significa che un certo numero di donne adeguatamente trattate ha la necessità di vivere con una buona qualità di vita. La comparsa di sintomi climaterici, della sindrome genito-urinaria e la necessità di prevenire l'osteoporosi post-menopausale e le malattie cardiovascolari rappresentano per queste donne problematiche importanti, cui si potrebbe porre rimedio se fosse concesso loro l'uso di una TOS.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Secondo recenti dati dell'AIRtum [3] il tumore dell'utero, che include anche tumori di origine mesenchimale, ha in Italia un'incidenza di 8700 casi/anno. La possibilità nell'arco di una vita di sviluppare un tumore dell'utero è di 1/51. Ha una frequenza del 5% ed è la terza neoplasia più frequente tra tutti i tumori femminili. L'età di massima di incidenza è nel periodo post-menopausale, tra 50 e 69 anni. La sopravvivenza a 5 anni è del 77%, e la sopravvivenza a 10 anni del 74%. Sono circa 117.000 le donne con pregressa diagnosi di tumore del corpo dell'utero. I dati del 2022 [4] riportano una stima di 10.200 nuovi casi; nel 2021 i decessi sono stati 3100. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 79%; la probabilità di vivere ulteriori 4 anni, per coloro che hanno superato il primo anno dopo la diagnosi, è dell'86%. Sono 122.600 le donne che vivono in Italia dopo una diagnosi di tumore del corpo dell'utero.

TOS E RISCHIO DI CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Le cellule endometriali sono responsive alla stimolazione estrogenica, che ne induce una proliferazione, bloccata da una sufficiente stimolazione progestinica per almeno 12 giorni al mese. La stimolazione combinata estro-progestinica induce una progressiva atrofia endometriale. Dati epidemiologici indicano che una somministrazione estrogenica da sola, anche a basso dosaggio, aumenta il rischio di iperplasia dell'endometrio [5] e di tumore dell'endometrio del 45% [6]. Al contrario, l'associazione estro-progestinica per 12-14 giorni al mese non aumenta il rischio di iperplasia [5] e di tumore dell'endometrio [6], mentre l'uso continuativo di un'associazione estro-progestinica riduce il rischio di tumore dell'endometrio del 30% circa [6]. Questo effetto è più evidente nelle donne

che di base sono a maggiore rischio di tumore dell'endometrio, come donne in sovrappeso e obese [6,7].

Il WHI è l'unico studio randomizzato controllato che ha paragonato il rischio di tumore dell'endometrio in donne che usavano in maniera continuativa una stimolazione estro-progestinica continuata o placebo: a un follow-up di 13 anni le donne che hanno ricevuto terapia estro-progestinica combinata continua hanno mostrato una riduzione del 33% di sviluppare carcinoma dell'endometrio [8].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

Una review Cochrane [9] del 2018 ha concluso come, sulla base degli studi presenti in letteratura, non vi fossero evidenze per ritenere la TOS dannosa in donne operate per carcinoma dell'endometrio in stadi FIGO I-II, mentre non vi fossero prove per gli stadi successivi. In letteratura sono presenti sette studi osservazionali e un trial randomizzato. Il trial randomizzato, che è quello valutato nella review Cochrane, si riferisce a un trattamento con soli estrogeni coniugati equini vs placebo in donne operate per carcinoma dell'endometrio in stadi FIGO I-II. Lo studio riporta un rischio di recidiva entro 36 mesi nel gruppo trattato con estrogeni vs placebo di 1,17 (IC al 95% 0,54-2,55) [10].

Anche altri studi osservazionali non hanno mostrato un effetto negativo [11] o un aumento del rischio di recidiva [12] con l'uso di soli estrogeni anche vaginali [12]; inoltre, la somministrazione di estro-progestinici tende a ridurre il rischio di recidiva, e in alcuni studi anche in maniera significativa [13,14]. Tutti gli studi hanno incluso pazienti operate per carcinoma dell'endometrio in stadi FIGO I-II. Solo uno studio ha incluso pazienti fino allo stadio FIGO III [14]. In un unico studio l'uso di soli estrogeni ha aumentato il rischio di recidiva tumorale quando utilizzati in donne afroamericane (RR 11,2, IC al 95% 2,9-43,3), ma non in donne caucasiche (RR 1,24, IC al 95% 0,17-8,80) [15].

RACCOMANDAZIONI

- Sulla base delle evidenze disponibili, la TOS combinata continua non è controindicata in donne operate per carcinoma dell'endometrio in stadi FIGO I e II.
- Sulla base delle evidenze disponibili, anche se limitate, la terapia con soli estrogeni appare ugualmente sicura, a eccezione della somministrazione in donne afroamericane.
- La somministrazione di estrogeni per via vaginale non è stata studiata in maniera separata, ma inclusa negli studi con soli estrogeni: il suo utilizzo non sembra associato a un maggior rischio di recidiva di tumore dell'endometrio [16].
- Le evidenze disponibili sono insufficienti per fornire indicazioni in donne operate per tumore dell'endometrio in stadi FIGO più avanzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16-41.
2. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011;105:709-22.
3. Lorusso D, AIRtum working group. Utero-corpo, in I numeri del Cancro in Italia 2019. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
4. Lorusso D. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia Editore 2022:72-73.
5. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, et al. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003;80:1234-40.
6. Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-51.
7. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134-45.

8. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
9. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD008830.
10. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized doubleblind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-92.
11. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen Replacement Therapy Following Treatment for Stage I Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91.
12. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen Replacement Therapy in the Patient Treated for Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-30.
13. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: A nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Gynecol Oncol* 2019;30:e51.
14. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen Replacement Therapy in Endometrial Cancer Patients: A Matched Control Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
15. Maxwell GL, Tian C, Risinger JI, et al. Racial Disparities in Recurrence among Patients with Early-Stage Endometrial Cancer: Is Recurrence Increased in Black Patients Who Receive Estrogen Replacement Therapy? *Cancer* 2008;113:1431-7.
16. Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10:3165.

NEOPLASIE DELLA VULVA

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le neoplasie della vulva rappresentano il 3-5% delle neoplasie maligne ginecologiche [1,2]. L'80-90% di queste neoplasie sono carcinomi vulvari a cellule squamose (Vulvar Squamous Cell Carcinoma, VSCC) [1]. Altri istotipi sono il melanoma maligno (MM) (3-10% delle neoplasie vulvari), il carcinoma a cellule basali (Basal Cell Carcinoma, BCC) (1-4% dei carcinomi vulvari), gli adenocarcinomi (2% delle neoplasie vulvari) e, estremamente rari, il sarcoma e il linfoma vulvari [3]. Sono neoplasie rare che interessano per lo più donne in menopausa. Gli interventi di escissione per i cancri vulvari determinano profondi esiti cicatriziali, soprattutto a livello dell'introito vaginale, che provocano gravi problemi sessuali alle pazienti, con ripercussioni sulla salute psico-fisica. Poiché gli istotipi del cancro vulvare possono avere eziopatogenesi differenti, essi vengono trattati separatamente. Per la diagnosi è fondamentale la biopsia con esame istologico.

CARCINOMI VULVARI A CELLULE SQAMOSE

Il VSCC ha due differenti condizioni eziologiche principali: la via oncogenetica HPV-correlata e la via non-HPV correlata. Il VSCC HPV-correlato rappresenta il 15-35% dei VSCC e si sviluppa dalla *vulvar high grade squamous intraepithelial neoplasia* (VHSIL). È più tipico in donne con età <55 anni, è associato al fumo di sigaretta, all'immunosoppressione e a pregressa patologia HPV-correlata del basso tratto genitale. Le pazienti con tumori HPV-correlati hanno una sopravvivenza a 5 anni maggiore a quelle con tumori non HPV-correlati [4].

Il VSCC più frequente è quello non HPV-correlato, tipico delle pazienti più anziane: origina prevalentemente dal lichen sclerosus vulvare attraverso la VIN differenziata [1]. Il 3-8% delle donne con lichen sclerosus va incontro a VSCC [4]. La stadiazione di queste neoplasie è chirurgica [5]. Lo stadio FIGO al momento della diagnosi e lo stato linfonodale sono i fattori prognostici più importanti [5].

La presenza di linfonodi positivi correla direttamente con diametro e profondità di invasione della lesione [5]. La stadiazione FIGO e dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) prevede di classificare i cancro vulvari sulla base di: estensione del tumore (T), diffusione linfonodale (N), presenza di metastasi a distanza (M).

STADIAZIONE FIGO DEI CARCINOMI VULVARI (2014) [6]

Stadio I: tumore confinato alla vulva

- IA: lesione ≤ 2 cm confinata alla vulva o al perineo e con invasione stromale $\leq 1,0$ mm*, no metastasi linfonodali
- IB: lesione > 2 cm con invasione stromale $> 1,0$ mm* confinata alla vulva o al perineo, no metastasi linfonodali

Stadio II: tumore di qualsiasi dimensione con estensione alle strutture perineali adiacenti (1/3 parte più bassa dell'uretra, 1/3 parte più bassa della vagina, ano) con linfonodi negativi

Stadio III: tumore di qualsiasi dimensione con o senza estensione alle strutture perineali adiacenti (1/3 parte più bassa dell'uretra, 1/3 parte più bassa della vagina, ano) con positività dei linfonodi inguino-femorali

- IIIA: (i) con 1 linfonodo macrometastasi (≥ 5 mm), o (ii) 1-2 linfonodi micrometastasi (< 5 mm)
- IIIB: (i) con ≥ 2 linfonodi macrometastasi (≥ 5 mm) o (ii) ≥ 3 linfonodi micrometastasi (< 5 mm)
- IIIC: con linfonodi positivi con diffusione extracapsulare

Stadio IV: tumore che invade altre regioni (2/3 parte superiore uretra, 2/3 parte superiore vagina), o strutture distanti

- IVA: tumore che invade qualsiasi dei seguenti: (i) parte superiore dell'uretra e/o mucosa vaginale, mucosa della vescica, mucosa del retto o fissa all'osso pelvico, o (ii) fissa o linfonodi inguino-femorali ulcerati
- IVB: qualsiasi metastasi, inclusi i linfonodi pelvici

* La profondità dell'invasione è definita come la misurazione del tumore dalla giunzione epiteliiale-stromale della papilla dermica più superficiale adiacente al punto più profondo di invasione.

Terapia

La terapia è chirurgica e prevede l'asportazione di 1 cm circa di cute vulvare clinicamente sana intorno alla lesione. La sopravvivenza a lungo termine è significativamente ridotta in pazienti con margine libero istologico <5 mm, anche in assenza di metastasi linfonodali, suggerendo la necessità in questi casi di radioterapia adiuvante [5]. La linfoadenectomia inguinale, che può essere omessa solo se l'invasione stromale del tumore è ≤ 1 mm, è preferibilmente da eseguire con incisioni separate, con preservazione della fascia femorale, onde ridurre il rischio di complicanze chirurgiche [5].

La dissezione del linfonodo sentinella, quando negativo, esclude la necessità di effettuare la linfoadenectomia totale, ma non è considerata un approccio standard, se non in Centri di riferimento [5]. In caso di positività dei linfonodi inguino-femorali vi è indicazione alla radioterapia [5].

I tassi di sopravvivenza a 5 anni sono pari al 98%, 85%, 74% e 31% per gli stadi FIGO I, II, III e IV, rispettivamente [2]. In presenza di linfonodi inguino-femorali positivi il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 63% se un singolo linfonodo è metastatizzato, del 30% per due linfonodi coinvolti, del 19% per tre linfonodi coinvolti e del 13% per quattro linfonodi coinvolti [2]. Il tasso di sopravvivenza scende al 10% in caso di metastasi a distanza [2]. È necessario un follow-up prolungato per le pazienti trattate per questa neoplasia, per il rischio di recidiva del tumore o di una seconda nuova neoplasia [5].

MELANOMA VULVARE MALIGNO

Dopo il VSCC, il MM è il secondo cancro vulvare più comune [7]. Il MM è più frequente in donne tra 60-70 anni, ma sono stati descritti casi isolati in età adolescenziale [3]. Rispetto alla forma cutanea, non ginecologica, il MM ha prognosi peggiore, con sopravvivenza media a 5 anni del 27-60%, rispetto all'81% della forma cutanea [7]. Se ne riconoscono due tipi [3]: *superficial spreading*, *acral lentiginous*.

Il MM è biologicamente differente da quello cutaneo: la mutazione BRAF è presente solo nel 7-26% dei casi, mentre è più comune il cKIT [8]. Poiché la vulva è una zona protetta dal sole, i raggi ultravioletti non sembrano essere causa di questo tumore [7]. Per la stadiazione deve essere usato il metodo dell'AJCC piuttosto che il sistema FIGO [8]. Come per la forma cutanea i fattori prognostici sono spessore del tumore, ulcerazione e stato linfonodale [7].

Terapia

Dopo la conferma istologica la chirurgia è il trattamento d'elezione [7] e si applicano gli stessi margini chirurgici del MM cutaneo [8]. La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei MM con invasione >1 mm, ma senza evidenza di metastasi regionali o a distanza [8]. La radioterapia con o senza immunoterapia si utilizza nei casi localmente avanzati e nelle recidive [3]. Il trattamento medico delle forme avanzate è stato modificato drasticamente dall'utilizzo degli inibitori di CTLA-4, PD-1, BRAF- e MEK, ma negli studi finora pubblicati non sono stati scorporati i risultati sulle forme vulvari [8]. Il fattore più importante nel determinare il tasso di sopravvivenza è la profondità di invasione [3].

CARCINOMA A CELLULE BASALI

Origina dalle cellule basali degli strati profondi dell'epidermide e dei follicoli piliferi [9]. Nonostante il BCC sia la forma più comune di cancro cutaneo, meno dello 0,4% dei BCC si verifica a livello vulvare. Vengono colpite generalmente donne caucasiche di età media intorno a 70 anni [7]. Nonostante il BCC sia tipicamente correlato all'esposizione ai raggi ultravioletti, il suo sviluppo in aree protette dal sole, come la vulva, suggerisce che l'eziopatogenesi possa essere diversa: immunosoppressione, irritazione cronica, irradiazione, traumi ripetuti [7]. Il BCC ha ottima prognosi, crescita lenta e bassa propensione a causare metastasi, anche se le lesioni non trattate possono divenire localmente invasive e distruttive [7], e non interferisce con la sopravvivenza [8]. Questo tumore ha però un sottotipo detto metatipico (basosquamoso) che presenta comportamento aggressivo, alto potenziale metastatico ed elevata mortalità [3].

Terapia

Come il BCC cutaneo, anche quello vulvare deve essere trattato con escissione chirurgica [7]. Il tasso di recidiva locale con la chirurgia tradizionale è del 10-25%, per cui è indicata la chirurgia micrografica di Mohs [7]. La vulvectomy totale o parziale viene effettuata solo nei casi di lesioni estese [3]. Nel caso in cui la chirurgia sia controindicata sono stati proposti come trattamenti alternativi imiquimod 5% topico, 5-fluorouracile topico e la terapia fotodinamica [8, 9].

In genere, la biopsia linfonodale non è effettuata [8]. Al contrario del VSCC, circa l'85% dei BCC vulvari esprime il BerEP4, utile per la diagnosi differenziale con il VSCC basaloide [3].

ADENOCARCINOMI

Gli adenocarcinomi vulvari sono: malattia di Paget invasiva, adenocarcinoma delle ghiandole di Bartolini, adenocarcinoma delle ghiandole sudoripare, adenocarcinoma *breast-like*, adenocarcinoma apocrino.

Malattia di Paget invasiva

La malattia di Paget vulvare origina da una cellula epidermica pluripotente dell'epidermide interfollicolare o dell'unità apocrino-sebacea [1,7] ed è l'adenocarcinoma più frequente a livello vulvare [3]. Con il 65% dei casi, la vulva è il sito più frequente della malattia di Paget extra-mammaria, ed è più frequente nelle donne caucasiche nella 6^a-7^a decade di vita [8]. Il tumore viene classificato in base all'origine delle cellule neoplastiche: le lesioni primitive derivano dalle cellule dell'epitelio vulvare, mentre le lesioni secondarie sono metastasi di tumori maligni non cutanei [7].

Questo tumore è associato nel 30% dei casi a una sottostante neoplasia in situ o invasiva ed è tipicamente multifocale [1,7]. Per lo più si tratta di una malattia confinata all'epitelio e l'invasione stromale è presente solo nel 20% dei casi [1,7]. Il rischio di progressione alla forma invasiva o di metastasi a distanza è basso, mentre è elevato il rischio di recidiva locale (>60%) dopo chirurgia primaria [1,7] a causa dell'alta frequenza di margini chirurgici positivi per la neoplasia [8]. Tuttavia, una volta che la neoplasia abbia invaso il derma, può rapidamente e aggressivamente diffondersi sia per via linfatica sia per via ematica [7].

La diagnosi è confermata dalla presenza all'esame istologico delle caratteristiche cellule di Paget [7].

Terapia: il trattamento varia a seconda che si tratti di una forma primitiva o secondaria [7]. La terapia nelle forme invasive è rappresentata dall'escissione locale e dalla radioterapia [8].

Adenocarcinoma delle ghiandole di Bartolini

Si tratta di una forma rara (80 casi descritti nella letteratura mondiale), che si diagnostica nella 5^a-6^a decade di vita. Può originare dalla ghiandola o dal dotto, con una vasta gamma di sottotipi di cui fanno parte il carcinoma a cellule squamose (SCC) e l'adenocarcinoma [8]. È un tumore aggressivo con potenziale metastatico elevato ed elevata mortalità [3].

Terapia: deve essere effettuata un'estesa stadiazione per evidenziare eventuali metastasi a distanza [8]. La stadiazione viene effettuata in base ai criteri FIGO e la chirurgia è il gold standard del trattamento, ma non esistono linee guida

specifiche e per lo più viene effettuata la vulvectomy radicale con linfadenectomia inguinofemorale bilaterale, seguita da radioterapia esterna [3], oppure la biopsia del linfonodo sentinella seguita da radioterapia adiuvante [8].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

I dati epidemiologici vengono riferiti considerando i tumori vulvari globalmente, senza distinzione tra gli istotipi, data la scarsa incidenza nella popolazione generale. Il tasso di incidenza standardizzato per età è passato da 1,6 casi/100.000 donne/anno nel 1974-78 a 7,9/100.000 donne/anno nel 2009-13, con un aumento in tutte le fasce di età [10]. Negli Stati Uniti d'America vengono registrati annualmente 4009 nuovi casi di cancro vulvare: 2,1 casi/100.000 donne, di cui 1200 casi HPV-correlati e 2800 casi non HPV-correlati [11]. In Europa l'incidenza dei tumori epiteliali vulvari e vaginali è di 1,97 casi/100.000 donne/anno [12]. In Italia sono attesi 1200 nuovi casi di tumori vulvari nel 2019 [2]; la prevalenza varia di poco a seconda delle aree geografiche (37/100.000 nel Nord-Ovest, 38/100.000 nel Nord-Est, 36/100.000 al Centro e 25/100.000 nel Sud e Isole) [13].

TOS E RISCHIO DI CARCINOMI VULVARI

TOS e carcinomi a cellule squamose

I fattori di rischio per i VSCC sono [5,8]:

- età: solo il 20% dei casi è diagnosticato in donne di età inferiore a 50 anni;
- infezione da HPV: il 20-40% delle neoplasie vulvari è HPV-correlato ed è coinvolto più frequentemente l'HPV 16;
- fumo di sigaretta;
- infezione da HIV;
- VHSIL e dermatosi vulvari, come lichen sclerosus e lichen planus.

Per valutare i rischi e i benefici della TOS nelle donne con anamnesi di VSCC è importante conoscere l'ormono-sensibilità di questi tumori. Studi non recenti hanno evidenziato che i VSCC non esprimono i recettori per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PR) [14]. Uno studio più recente [15] ha evidenziato che i VSCC non esprimono i recettori ER α , mentre i recettori ER β si trovano prevalentemente a livello citoplasmatico anziché nel nucleo, come avviene nell'epitelio normale [15]. È stato proposto che gli ER α e gli ER β abbiano effetti opposti sulla fisiologia tumorale: gli ER α promuovrebbero la proliferazione, mentre gli ER β

la sopprimerebbero, come già osservato in altri tipi di tumori [16]. Per questo motivo i VSCC che non esprimono gli ER α vengono considerati non estrogeno-sensibili [16]. Per quanto riguarda la TOS, la letteratura è concorde nel ritenere che non vi sia evidenza di associazione tra l'uso di TOS e lo sviluppo di VSCC [17,18].

TOS e melanoma maligno

Non vi sono dati specifici in letteratura sull'espressione dei recettori ormonali nei MM vulvari. I dati sui MM cutanei dicono che gli ER β sono i recettori ormonali maggiormente espressi dai melanociti derivati dai nevi melanocitari e dai MM [16]. I MM, che esprimono in modo scarso gli ER β , hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli che li esprimono in modo marcato [16]. Il MM è considerato un tumore non ormono-correlato, ma gli estrogeni giocano un ruolo nel vantaggio di sopravvivenza delle donne rispetto agli uomini colpiti da questa neoplasia [16]. Questo vantaggio si riduce nelle donne in post-menopausa, cioè in assenza di estrogeni [16].

In letteratura i dati sull'uso della TOS e il rischio di sviluppare MM sono contraddittori, in quanto evidenziano un rischio aumentato in donne che assumono la TOS, ma non correlato con la durata d'uso. Si tratta, tuttavia, di studi di piccole dimensioni, non corretti per l'esposizione solare e il tipo di cute [16]. Uno studio norvegese ha osservato un aumento del rischio di MM nelle donne in menopausa che assumevano solo estrogeni per somministrazione vaginale (tavolette o ovuli vaginali), mentre la terapia estro-progestinica sistemica non era associata a un aumento del rischio [19].

L'analisi di Tang et al., condotta utilizzando i dati del WHI, unico studio randomizzato finora pubblicato e comprendente 27.347 donne in post-menopausa, non ha osservato alcuna associazione tra TOS e cancro cutaneo [20]. Gli autori concludono, dopo un follow-up di 6 anni, che l'uso degli estrogeni da soli o in combinazione con un progestinico come il MAP non influenza l'incidenza del melanoma cutaneo in donne in post-menopausa [21]. A oggi non vi sono evidenze convincenti che la TOS o i CO modifichino il rischio di sviluppare il MM [20].

TOS e carcinoma a cellule basali

Una recente review ha valutato 4 studi inerenti TOS e carcinomi cheratinocitici, di cui fa parte il BCC [22]. L'unico studio randomizzato è quello di Tang et al. [20], un'analisi post hoc dello studio WHI che, con un follow-up di circa 6

anni, non ha evidenziato alcun effetto della TOS sull'incidenza dei cancri non melanomi cutanei, ma ha considerato insieme BCC e carcinomi a cellule squamose (CSQ) [20].

Uno studio prospettico di coorte americano (Minnesota), comprendente solo donne caucasiche (46.100), con un follow-up di più di 10 anni, ha invece evidenziato un significativo aumento del rischio di BCC cutaneo nelle donne con menopausa tardiva. Nel totale del campione il rischio di sviluppare BCC è risultato aumentato significativamente solo nelle donne in TOS da più di 10 anni (RR 1,37, IC al 95% 1,14-1,65). Il rischio di sviluppare BCC è risultato significativamente aumentato nelle donne in TOS che avevano avuto una menopausa naturale (RR 1.47, IC al 95% 1,16-1,86), ma non in quelle isterectomizzate [23].

L'analisi post hoc prospettica di Birch-Johansen et al. [24] ha riscontrato un aumento del 15% del rischio di sviluppare BCC cutaneo correlato alla TOS in corso di assunzione, mentre uno studio retrospettivo caso-controllo ha evidenziato un aumentato rischio di CSQ e di forme più aggressive di BCC in donne che in passato erano state sottoposte a TOS [25].

TOS e adenocarcinomi

Nella malattia di Paget extramammaria sono riscontrati recettori per gli androgeni (AR) nel 78% dei casi, con bassa espressione per ER (4%) e PR (0%) [26], tanto che nei soggetti con marcata espressione per AR è stata proposta la terapia adiuvante con anti-androgeni [27]. L'adenocarcinoma delle ghiandole di Bartolini esprime marcatamente gli ER, tanto che, per questo tumore, è stata proposta la terapia adiuvante con anti-estrogeni [3]. Gli altri adenocarcinomi esprimono ER e PR, a eccezione dell'adenocarcinoma apocrino [3].

Uno studio retrospettivo di biologia molecolare, condotto su 148 cancri vulvari (VSCC e adenocarcinomi), ha dimostrato un aumento significativo dell'espressione di ER e AR (oltre che di HER2, PGP, CSF1R, GNAS e NRAS) negli adenocarcinomi vs VSCC, mentre gli PR erano poco espressi in entrambi i gruppi di tumori [28].

TOS IN DONNE CON PREGRESSE NEOPLASIE VULVARI

TOS e progresso carcinoma a cellule squamose

I dati della letteratura sono concordi nello stabilire che la TOS non è correlata a un maggior rischio di recidiva dopo trattamento delle forme invasive [16,17].

TOS e pregresso melanoma maligno

Non sono presenti dati in letteratura sull'uso della TOS in donne affette da MM vulvare.

TOS e pregresso carcinoma a cellule basali

Non sono presenti dati in letteratura sull'uso della TOS in donne affette da BCC.

TOS e adenocarcinomi

Non sono presenti dati in letteratura sull'uso della TOS in donne affette da adenocarcinomi vulvari.

RACCOMANDAZIONI

- VSCC: sulla base delle evidenze disponibili, la TOS nelle pazienti sintomatiche trattate per VSCC appare sicura [16].
- MM: è stato condotto un solo studio osservazionale su 200 donne con MM sottoposte a TOS. Tale studio ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti che utilizzavano la TOS, ma al momento non vi sono studi randomizzati controllati [15]. È stato proposto l'uso della TOS nelle donne sintomatiche con MM localizzato, perché gli estrogeni potrebbero essere protettivi, mentre nelle forme metastatiche i dati di sicurezza non sono sufficienti [15].
- BCC: non sono presenti dati in letteratura sull'uso della TOS in donne affette da BCC. Non possono essere tratte raccomandazioni.
- Adenocarcinomi: si tratta di tumori estremamente rari e per lo più molto aggressivi con elevato rischio di recidiva e di metastasi a distanza (polmoni e ossa) che hanno una prognosi sfavorevole (0% di sopravvivenza a 5 anni), per i quali non vi è esperienza con la TOS [3,29].

BIBLIOGRAFIA

1. Williams A, Syed S, Velangi S, Ganesen R, New directions in vulvar cancer pathology. *Curr Oncol Rep* 2019;21:88.
2. Raspagliesi F, Bogani G, Roberti Maggiore UL, e AIRTum Working Group, Tumori HPV-correlati: Vulva, I numeri del Cancro in Italia. 2019:279
3. Chokoeva AA, Tchernev G, Castelli E, et al. Vulvar cancer: a review for dermatologists. *Wien Med Wochenschr* 2015;165:164-77.

4. Micheletti L, Preti M, Radici G, et al. Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:180-3.
5. Micheletti L, Preti M. Surgery of the vulva in vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:1074-87.
6. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125:97-8.
7. Tan A, Bieber AK, Stein JA, Pomeranz MK. Diagnosis and management of vulvar cancer: a review. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:1387-96.
8. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17:1257-76.
9. Namuduri RP, Lim TY, Yam PK, et al. Vulvar basal cell carcinoma: clinical features and treatment outcomes from a tertiary care centre. *Singapore Med J* 2019;60:479-82.
10. Chhabra S, Bhavani M, Deshpande A. Trends of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:165-8.
11. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, et al. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:724-8.
12. AIRTum Working Group. I tumori rari in Italia. Rapporto 2015. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2015;1 suppl 2:13.
13. AIRTum Working Group. I tumori in Italia, Rapporto 2014, Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2014;6 suppl 1:72.
14. Ford LC, Berek JS, Lagasse LD, et al. Estrogen and progesterone receptor sites in malignancies of the uterine cervix, vagina, and vulva. *Gynecol Oncol* 1983;15:27-31.
15. Zannoni GF, Prisco MG, Vellone VG, et al. Changes in the expression of estrogen receptors and E-Cadherin as molecular markers of progression from normal epithelium to invasive cancer in elderly patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2011;58:265-75.
16. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, et al. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas* 2016;92:86-96.
17. Del Carmen MG, Rice LW. International Gynecologic Cancer Society (IGCS) 2016: Meeting report. *Gynecol Oncol* 2017;144:11-15.
18. Kapoor E, Benrubi D, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in gynecologic cancer survivors: a review of the evidence and practice recommendations. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61:488-95.
19. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer* 2017;141:1763-70.
20. Tang JY, Spaunhurst KM, Keiser E, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers: Women's Health Initiative Randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1469-75.

21. Dika E, Patrizi A, Lambertini M, et al. Estrogen Receptor and Melanoma: a Review. *Cells* 2019;8:1463.
22. Suresh R, Twigg A, Murase JE. The relationship between menopausal hormone therapy and keratocyte carcinoma: a review. *Int J Womens Dermatol* 2018;5:8-13.
23. Cahoon EK, Kitahara CM, Ntowe E, et al. Female Estrogen-Related Factors and Incidence of Basal Cell Carcinoma in a Nationwide US Cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:4058-65.
24. Birch-Johansen F, Jensen A, Olesen AB, et al. Does hormone replacement therapy and use of oral contraceptives increase the risk of non-melanoma skin cancer? *Cancer Causes Control* 2012;23:379-88.
25. Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, et al. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2016;139:300-9.
26. Liegl B, Horn LC, Moinfar F. Androgen receptors are frequently expressed in mammary and extramammary Paget's disease. *Mod Pathol* 2005;18:1283-8.
27. Zhou S, Zhong W, Mai R, Zhang G. Mammary and Extramammary Paget's Disease Presented Different Expression Pattern of Steroid Hormone Receptors. *Biomed Res Int* 2017;2017:3768247.
28. Palisoul ML, Mullen MM, Feldman R, Thaker PH. Identification of molecular targets in vulvar cancers. *Gynecol Oncol* 2017;146:305-13.
29. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il carcinoma mammario è il primo tumore per frequenza nella donna e viene classificato in base all'istotipo e al suo profilo immunoistochimico. Il carcinoma mammario è una malattia eterogenea e, sebbene la presentazione clinica sia simile tra i sottotipi, il decorso clinico può essere molto diverso. I sottotipi sono caratterizzati dall'espressione più o meno intensa di recettori ormonali per estrogeni (ER) e progesterone (RP4), dall'iper-espressione di una proteina ad azione tirosin-chinasica ErbB2 (HER-2) o da nessuno di essi (tumori *basal-like* o più spesso triplo-negativi). Aggressività, prognosi, frequenza di recidive e terapia cambiano in relazione alle caratteristiche biologiche della lesione [1,2].

TERAPIA

Il trattamento di prima scelta, ove possibile, è la chirurgia, seguita da trattamenti adiuvanti quali la radioterapia, l'ormonoterapia, la chemioterapia e la terapia biologica. La radioterapia segue la terapia conservativa negli stadi iniziali di malattia, mentre è indicata sulla parete toracica dopo mastectomia per i tumori primitivi >5 cm (pT ≥3), per i tumori che infiltrano la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari.

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti affette da tumori ormono-responsivi. Nelle donne in premenopausa il farmaco di scelta è il tamoxifene, eventualmente associato a soppressione ovarica con analoghi del GnRH, mentre per le donne in menopausa lo standard è costituito dagli inibitori dell'aromatasi. Nelle donne giovani ad alto rischio è possibile impiegare gli inibitori dell'aromatasi associati alla soppressione ovarica. La terapia ormonale è solitamente prescritta per 5 anni, ma nei casi ad alto rischio, sia premenopausali sia postmenopausali, può essere presa in considerazione la "extended therapy", ovvero un prolungamento della terapia per 10 anni.

La chemioterapia è prescritta per i tumori triplo-negativi e per la malattia ad alto rischio, e spesso è causa di amenorrea nelle donne in premenopausa per l'elevata tossicità gonadica dei regimi polichemioterapici impiegati (generalmente a base di antracicline e taxani). In aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, nelle pazienti HER2+ è usato il trastuzumab, anticorpo monoclonale umanizzato per il dominio extracellulare di HER2, per la durata di 1 anno [2,3].

Le donne giovani trattate per carcinoma mammario vanno spesso incontro a menopausa iatrogena, con sintomi menopausali gravi a causa del brusco ipoestrogenismo causato dal trattamento chemioterapico e/o antiormonale. I disturbi più frequenti sono le vampate di calore, che interferiscono sul sonno e sulla qualità di vita delle pazienti, seguite da atrofia vaginale, osteoporosi e disturbi dell'umore e della memoria. Nelle donne in postmenopausa si può osservare un'esacerbazione dei sintomi menopausali, in particolare un aumento della secchezza vaginale nelle pazienti in terapia con inibitori dell'aromatasi.

Il carcinoma mammario è una neoplasia molto frequente che colpisce prevalentemente donne in menopausa, ma che nel 25% dei casi è diagnosticato in donne premenopausali. L'ottima sopravvivenza delle pazienti con carcinoma mammario, legata anche all'impiego delle terapie adiuvanti, risulta però gravata da importanti effetti collaterali, che si ripercuotono negativamente sulla qualità di vita. La menopausa iatrogena indotta dall'ormonoterapia o dalla chemioterapia e l'aggravamento dei sintomi da ipoestrogenismo nelle pazienti già in menopausa sono problematiche molto frequenti tra le pazienti con carcinoma mammario. I sintomi vasomotori sono tipicamente più gravi nelle pazienti giovani e la secchezza vaginale è più intensa nelle pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi, per la totale deplezione estrogenica [4].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Incidenza: il carcinoma mammario è in Italia la neoplasia più frequente nel sesso femminile in tutte le classi di età. Si stima che nel 2019 siano stati diagnosticati in totale circa 53.000 nuovi casi di carcinomi mammari femminili [1,5]. Nel 2022 il numero dei casi è aumentato a 55.700 nuove diagnosi [6]. La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi 10 volte più alti nei Paesi economicamente più avanzati. In Italia continua a calare in maniera significativa la mortalità (-0,8% per anno), grazie alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici [1,5]. I più recenti dati epidemiologici in Italia (2022) riportano una stima della mortalità per il 2021 pari a 12.500 decessi [6].

Età di massima incidenza: insorge più frequentemente in menopausa, ma circa il 25% delle pazienti è in premenopausa alla diagnosi. Il rischio aumenta con l'età, con una probabilità del 2,3% fino all'età 49 anni, del 5,4% tra 50-69 anni e del 4,5% tra 70-84 anni. La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (50-55 anni) e rallenta dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni [1,5].

Sopravvivenza: la sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari all'88% (dati 2022), più elevata rispetto alla media europea (81,8%) e rispetto al Nord Europa (84,7%), ma inferiore a quella degli Stati Uniti (89,7%) [1,5,6]. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi, è del 91% [6].

Prevalenza (donne con la neoplasia che vivono in Italia): sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore mammario [6].

TOS E RISCHIO DI CARCINOMA MAMMARIO

Presupposti biologici

Dal momento che l'epitelio mammario è un tessuto ormono-sensibile, tra i fattori di rischio del carcinoma mammario si annoverano sia l'esposizione agli ormoni endogeni (menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità, prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, mancato allattamento al seno) sia a quelli esogeni (contraccettivi ormonali e TOS, in particolare se con estroprogestinici sintetici ad attività androgenica) [5].

Dati epidemiologici

In USA una significativa riduzione dell'incidenza di tumori mammari, prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi, è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥ 50 anni [7]. Tra le varie ipotesi la più accreditata è che ciò sia correlabile a un drastico calo delle prescrizioni della TOS dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI, che aveva evidenziato un'aumentata incidenza di tumori mammari e di cardiopatia ischemica con l'uso di una TOS contenente estroprogestinici [8].

Studi randomizzati controllati

Lo studio WHI è stato condotto negli USA su 16.608 donne in postmenopausa negli anni 1993-1998. Lo studio ha confrontato 8506 donne sottoposte a TOS vs 8102 donne con placebo. Nel luglio del 2002 il trial del WHI sull'uso della TOS in donne con utero viene prematuramente interrotto dopo circa 5 anni di

follow-up, a causa dei risultati che evidenziarono un aumento del rischio. A un follow-up medio di 5,2 anni, infatti, il rischio di carcinoma mammario era incrementato nelle pazienti sottoposte a TOS (RR 1,26, IC al 95% 1-1,59), ovvero di 8 casi di carcinoma mammario ogni 10.000 donne che assumevano TOS per 5 o più anni. Il rischio sembra in realtà dissolversi dopo 3 o più anni dal termine della terapia. Il rischio era però osservabile solo nel braccio della TOS combinata continua (0,625 mg di estrogeni coniugati equini, CEE + 2,5 mg di medrosiprogesterone acetato), mentre nel braccio di donne isterectomizzate, quindi sottoposte a TOS con soli estrogeni (CEE), il rischio non era aumentato, bensì ridotto di 6 casi ogni 10.000 donne in terapia. Inoltre, la popolazione arruolata era diversa rispetto a quella in cui normalmente veniva prescritta la TOS, essendo una popolazione più anziana e con BMI più elevato: pertanto, i dati dello studio WHI vanno interpretati con cautela [8].

Una recente metanalisi di 58 studi sull'argomento ha evidenziato che su 108.647 pazienti che hanno sviluppato carcinoma mammario, 55.575 (51%) avevano assunto TOS [9]. La TOS era stata assunta per circa 10 anni nelle utilizzatrici correnti e per 7 anni nelle utilizzatrici in passato ed era stata iniziata attorno all'età media alla menopausa, 49-50 anni. Ogni tipo di TOS, tranne gli estrogeni vaginali, è risultato associato a un aumento del rischio di carcinoma mammario, che aumenta con la durata d'uso ed è maggiore con l'impiego di estro-progestinici rispetto ai soli estrogeni. Il rischio tra le utilizzatrici in corso è aumentato già con 1-4 anni di terapia (estroprogestinici RR 1,60, IC al 95% 1,52-1,69; soli estrogeni RR 1,17, IC al 95% 1,10-1,26), raddoppiando con 5-14 anni (estro-progestinici RR 2,08, IC al 95% 2,02-2,15; soli estrogeni RR 1,33, IC al 95% 1,28-1,37). Per la combinazione estro-progestinica, il rischio con 5-14 anni era maggiore per le preparazioni continue rispetto a quelle sequenziali (RR 2,30, IC al 95% 2,21-2,40 vs RR 1,93, IC al 95% 1,84-2,01, $p < 0,0001$). All'interruzione della TOS il rischio persiste per oltre 10 anni ed è correlato alla durata d'uso precedente della TOS [9].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CARCINOMA MAMMARIO

Presupposti biologici e farmacologici

La TOS contrasterebbe tutte le problematiche da ipoestrogenismo causate dalla menopausa iatrogena nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario, ma l'impiego è discusso soprattutto perché, essendo il carcinoma mammario una neoplasia ormono-sensibile, vi è il timore che gli estrogeni possano riattivare focolai occulti di cellule tumorali.

Dati epidemiologici

Sono stati condotti diversi studi per valutare se l'impiego della TOS in pazienti con pregresso carcinoma mammario aumenti il rischio di recidiva. Negli studi osservazionali condotti sull'argomento non è stato rilevato un aumentato rischio di recidiva nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario che avevano assunto TOS. Tuttavia questi studi sono stati criticati per lo scarso numero di pazienti arruolate, per il potenziale pregiudizio legato alla somministrazione di TOS a pazienti con prognosi più favorevole e per la brevità del periodo di osservazione [10].

Studi randomizzati controllati

Tre differenti studi clinici randomizzati controllati con placebo sono stati condotti per valutare il rischio di recidiva in pazienti con pregresso carcinoma mammario sottoposte a TOS. Tutti e tre gli studi sono stati prematuramente interrotti per il riscontro di un aumento significativo del tasso di recidive fra le pazienti trattate con il composto attivo rispetto al placebo.

Nello studio HABITS, su 434 donne con pregresso carcinoma mammario sottoposte a TOS, dopo un follow-up medio di 2,1 anni, 26 donne sottoposte a TOS e 7 donne del gruppo controllo avevano sviluppato una recidiva di tumore mammario (RR 2,4) [11]. Nello studio Stockholm, invece, anche dopo molti anni di follow-up non sono emerse differenze significative fra i due gruppi [12]. Tuttavia lo studio Stockholm è stato prematuramente interrotto nel 2004 per l'analisi congiunta con lo studio HABITS, che rilevava un aumento globale nei due studi nel rischio di recidive nel gruppo trattato con TOS rispetto al gruppo trattato con placebo (RR 1,8) [13]. Tra i due studi però vi erano importanti differenze che possono in parte spiegare i diversi risultati: nello studio HABITS una maggiore quota di pazienti aveva malattia estesa ai linfonodi all'esordio (26% vs 16% dello studio Stockholm), nello studio HABITS la TOS impiegata era prevalentemente combinata continua, pertanto con una maggior esposizione al progesterone rispetto allo studio Stockholm, e, inoltre, nello studio HABITS vi era un minor uso concomitante di tamoxifene rispetto allo studio Stockholm (21% vs 52%).

Nello studio LIBERATE [14] sono state valutate la sicurezza e l'efficacia del tibolone (molecola avente proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche) nelle donne con anamnesi positiva per carcinoma mammario. Sono state randomizzate 3148 donne in 245 Centri in 31 Paesi, di cui 1575 nel braccio tibolone e 558 nel braccio placebo. La durata media del trattamento è stata di 2,75 anni.

L'efficacia del tibolone è stata confermata da un significativo miglioramento dei sintomi vasomotori, dell'insonnia e dei disturbi della sfera sessuale vs placebo. Anche questo studio è stato interrotto prematuramente per l'aumento di recidiva nelle pazienti trattate con tibolone (RR 1,4, IC al 95% 1,14-1,7).

RACCOMANDAZIONI

Sulla base delle evidenze disponibili la TOS è assolutamente controindicata in donne con carcinoma mammario [15-17]: tutte le linee guida sono concordi nel considerare controindicato l'uso della TOS nelle donne con carcinoma mammario riferito in anamnesi. Tuttavia, il trattamento con estrogeni topici per la cura dei sintomi genitourinari può essere preso in considerazione per le pazienti con pregresso carcinoma mammario sintomatiche e non responsive in prima linea a lubrificanti e gel idratanti vaginali non ormonali. Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento con estrogeni locali a basse dosi è capace di migliorare significativamente i sintomi legati all'atrofia vulvovaginale, mantenendo valori plasmatici di estradiolo simili a quelli normalmente rilevati in postmenopausa (<20 pg/mL) [18]. Tuttavia, nelle pazienti con carcinoma mammario che assumono inibitori dell'aromatasi, che riducono i livelli di 17- β -estradiolo (E2) da 20 pg/mL a 1-3 pg/mL, anche un minimo assorbimento sistemico potrebbe inibire il meccanismo d'azione del farmaco.

Le più recenti linee guida ritengono che l'uso di estrogeni per via vaginale potrebbe essere appropriato nelle pazienti con sintomi genitourinari che assumono tamoxifene. Il basso e temporaneo incremento dei livelli di E2 in questi casi verrebbe compensato dall'interazione competitiva con il recettore degli estrogeni. Pertanto, gli estrogeni vaginali a basse dosi possono essere indicati per le pazienti che non abbiano ottenuto benefici con i rimedi non ormonali, alla dose più bassa possibile e per un periodo limitato, impiegandoli con cautela nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi e previa discussione con la paziente, informandola sui dati disponibili e valutando attentamente i rischi e i benefici [15-18].

BIBLIOGRAFIA

1. Linee guida Associazione Italiana Oncologia Medica, 15 Gennaio 2018.
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
3. Linee guida AIOM 30 Ottobre 2020.
4. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:611-35.
5. https://www.fondazioneaiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-pazienti-web.pdf
6. Gori S, Miglietta F, Modena A. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore 2022:69-72.
7. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
8. Writing Group for the Womens' Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens' Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394(10204):1159-68.
10. Lupo M, Dains JE, Madsen LT. Hormone Replacement Therapy: An Increased Risk of Recurrence and Mortality for Breast Cancer Patients? *J Adv Pract Oncol* 2015;6:322-30.
11. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al.; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-82.
12. Von Schoultz E, Rutqvist LE, on Behalf of the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-5.
13. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49:52-9.
14. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.
15. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.

16. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No659. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-e96.
18. Biglia N, Bounous VE, Sgro L, et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin Breast Cancer* 2015;15:413-20

COLLANA SIGO 2023

Volume 3

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA
(TOS) DOPO UN TUMORE

**NEOPLASIE
NON
GINECOLOGICHE**



SIGO

SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

edra

CANCRO DEL COLON-RETTO

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il tumore del colon-retto (CRC) è il terzo più frequente tumore negli uomini e il secondo nelle donne e, nel mondo occidentale, è la terza causa di morte. Tra le patologie oncologiche, è uno dei più grossi problemi di salute pubblica con ampie variazioni geografiche e temporali, per diversa esposizione ai fattori di rischio e per differenze nell'adesione e nell'efficacia delle campagne di screening. Lo stato socio-economico è fortemente correlato a un appropriato accesso alle cure. Pur essendo una malattia del mondo occidentale vi è un trend in aumento anche nei Paesi in via di sviluppo. Lo stile di vita sedentario e l'obesità sono i fattori di rischio modificabili che maggiormente e indipendentemente incrementano il rischio di CRC [1,2]. Altri fattori di rischio sono l'elevato consumo di carni processate e rosse, grassi saturi, alcool e il fumo di sigaretta.

Alcuni studi hanno riportato un potenziale ruolo protettivo del calcio fino a 1000 mg/die [3] e della vitamina D 1000-2000 IU/die [4], finalizzati a raggiungere un livello ematico di questa vitamina di almeno 30 ng/mL. Nel CRC esistono differenze legate al sesso. La sedentarietà e l'obesità influiscono sul rischio più negli uomini che nelle donne [1]; le donne sviluppano CRC a un'età più avanzata (>50 anni) e la localizzazione nel colon destro è più frequente rispetto agli uomini. Le donne sottoposte a screening per CRC hanno un minor numero di polipi adenomatosi e un maggior numero di tumori diagnosticati in una fase più avanzata rispetto agli uomini di pari età [5,6]. Il CRC è caratterizzato da alterazioni molecolari a carico di numerosi oncogeni e geni oncosoppressori per modificazioni epigenetiche o genetiche o ridotta capacità di riparazione genetica che conducono a instabilità genomica [7], con un ruolo nella trasformazione neoplastica; a questi pattern di biologia molecolare possono corrispondere quadri clinici diversi. Circa l'80% dei CRC è di tipo sporadico. Il restante 20% è legato a sindromi genetiche, come la poliposi adenomatosa familiare.

TERAPIA

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie del colon. La tecnica chirurgica si fonda su considerazioni anatomiche e oncologiche. Oggi è fortemente raccomandata la chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomica, se eseguita da un team con adeguato training in tale procedura (forza clinica della raccomandazione positiva forte). Nella chirurgia colon-rettale i criteri di radicalità prevedono un margine libero minimo di 2 cm dal margine prossimale e distale della resezione. La chirurgia può prevedere emicolectomia destra, del trasverso o emicolectomia sinistra con anastomosi intraperitoneale a seconda della localizzazione e linfo-adenectomia consensuale. La radicalità della resezione deve basarsi sia sull'assenza di residui macroscopicamente evidenti sia sulla conferma istologica effettuata sui margini di resezione.

I trattamenti adiuvanti sono previsti in base alla stadiazione della malattia. Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di essi sviluppa una ripresa della malattia che nella maggior parte dei casi avviene entro 3 anni e, comunque, entro 5 anni (livello di evidenza 2++). Le recidive locali del cancro del colon sono rare; le metastasi interessano in prevalenza fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone. L'uso di chemioterapia adiuvante è in funzione dello stadio clinico e/o di fattori prognostici sfavorevoli e deve essere iniziata a 6-8 settimane dall'intervento chirurgico [8]. Il trattamento a base di derivati del platino (oxaliplatino) nelle donne in epoca premenopausale può comportare amenorrea e indurre uno stato menopausale definitivo, tanto più frequente quanto più elevata è l'età della paziente. È noto che nelle donne il CRC è più frequente in epoca postmenopausale.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Secondo i dati ISTAT 2019 [9] il CRC è il secondo tumore più frequente in Italia su tutta la popolazione maschile e femminile (13%) e nelle donne è il secondo dopo il tumore della mammella (12%). Si registra un calo di incidenza sia negli uomini (-1,3%) sia nelle donne (-1,1%), più evidente nelle popolazioni oggetto delle campagne di screening (50-59 anni) e nella fascia >70 anni. In Italia le campagne di screening prevedono una ricerca di sangue occulto nelle feci da eseguire ogni 2 anni tra 50 e 59 anni o una retto-sigmo-scopia una sola volta nella vita tra 55 e 64 anni. Entrambe le opzioni hanno limiti e vantaggi con l'obiettivo di ridurre la mortalità da CRC individuando precocemente polipi adenomatosi e serrati.

Nel 2022 sono state stimate circa 48.100 nuove diagnosi (uomini 26.000; donne 22.100). Per il 2021, sono stimati 21.700 decessi (uomini 11.500; donne 10.200) [10]. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è simile tra uomini e donne (65% negli uomini e 66% nelle donne). La probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi, è del 77% negli uomini e del 79% nelle donne. Nel 2022 erano 513.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di CRC (uomini 280.300; donne 233.200) [10]. L'età di massima incidenza nella popolazione femminile è stata la fascia >70 anni: 16%, vs 11% in quella 50-59 anni, vs 4% in quella <49 anni – il miglioramento della sopravvivenza nella fascia <49 anni fa ipotizzare un effetto benefico dell'esposizione agli ormoni femminili [11-15]. Il CRC è la seconda causa di morte nella popolazione femminile (12%) dopo il tumore della mammella (17%).

TOS E RISCHIO DI CANCRO DEL COLON-RETTO

Le differenze legate al sesso hanno fatto ipotizzare un ruolo protettivo degli estrogeni che è ancora in fase di studio. Sebbene il CRC non sia considerato un tumore estrogeno-correlato, più evidenze suggeriscono un ruolo rilevante degli ormoni nel suo sviluppo e, nelle ultime 3 decadi fino al 2002, la maggioranza degli studi epidemiologici è concorde nell'evidenziare un ruolo protettivo degli estrogeni mediato in parte dalla loro azione sugli acidi biliari e sulla sensibilità all'insulina [9,16,17]. Un'ulteriore evidenza dell'importanza degli ormoni femminili è data dal fatto che il rischio di CRC è aumentato del 40-60% nelle nulligravide [12]: gli autori spiegano il dato con l'effetto degli estrogeni nel ridurre la proliferazione cellulare e l'IGF I. Viene anche evidenziato il ruolo della prolattina, che è mediamente maggiore nelle nulligravide e nelle pazienti con CRC.

Nelle donne, rispetto agli uomini, predominano i tumori prossimali del colon che sono più legati a fattori ormonali che inducono modificazioni epigenetiche. I recettori per gli estrogeni (ER α e ER β) sono entrambi rappresentati nel tessuto colonico, ma sono predominanti gli ER β , che riducono la proliferazione e l'omeostasi cellulare. La maggior parte degli studi epidemiologici sulla relativa protezione delle donne in premenopausa o delle donne che assumono TOS nei confronti del CRC rispetto agli uomini di pari età ipotizza un ruolo degli estrogeni nel meccanismo che porta al CRC mediato dai recettori ER β . Recenti studi in vivo ed in vitro hanno valutato l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo estrogenico [18], quali 17- β -idrossideidrogenasi, estrone-sulfo-transferasi, steroide-sulfatasi (STS), e la loro espressione correlandole con la prognosi del CRC. L'attività della STS è più elevata in cellule di CRC umano in confronto a campio-

ni cellulari sani: l'iper-espressione di STS accelera i processi di proliferazione attraverso proteine di membrana denominate *G-protein coupled receptor*. Una riduzione dell'espressione degli ER β comporta uno squilibrio e una prevalente azione mitogena, mediata dagli ER α , e correla con stadi più avanzati di CRC.

Nel 90% dei casi di tumore, i recettori per gli estrogeni sono metilati, il che esprime una sorta di silenziamento dei geni preposti al controllo dell'oncogenesi. In vitro gli estrogeni riducono la metilazione degli ER e l'instabilità dei microsatelliti che si rinviene nel 15% dei casi di CRC [19]. Poiché la sintesi endogena di ormoni sessuali e l'attivazione della trascrizione nei tessuti bersaglio sono determinate da interferenze enzimatiche, è possibile che modificazioni genetiche ed epigenetiche dei geni codificanti queste proteine possano interferire con il rischio di insorgenza. I dati ottenuti dagli studi che hanno valutato il rapporto tra livelli circolanti di estrogeni e incidenza di CRC sono molto contraddittori [10,12-21]; due studi osservazionali [11,13] non hanno dimostrato una riduzione del rischio in donne con elevati livelli circolanti di E2 o estrone (E1), lasciando spazio all'ipotesi di un possibile ruolo del progesterone (P4) e non degli estrogeni come chiave del ridotto rischio di CRC nelle donne.

Dal 2002 sono stati diffusi i dati degli studi statunitensi WHI (braccio CEE+MAP e braccio solo CEE) randomizzati controllati vs placebo, che hanno sensibilmente modificato il giudizio sul rapporto tra TOS e incidenza di cancro [21-23]). In particolare, per quanto concerne il CRC, che era un endpoint secondario dello studio, nel braccio CEE+MAP, che fu interrotto nel 2002, è stata confermata una riduzione significativa del rischio di CRC con 43 casi di CRC nel braccio in trattamento ormonale vs 72 nel gruppo placebo (RR 0,56, IC al 95% 0,38-0,81; p = 0,003). Le caratteristiche istologiche e il grado del tumore erano simili nei due gruppi, ma nel gruppo in trattamento vi era un maggior numero di linfonodi positivi e complessivamente uno stadio più avanzato (malattia con coinvolgimento regionale o metastatico 76,2% vs 48,5%; p = 0,004). La causa di questa apparente contraddizione, considerando che il grado, le caratteristiche istologiche e l'aderenza allo screening erano sovrapponibili nei due gruppi, non è chiara e potrebbe essere riconducibile a un ritardo diagnostico favorito da una maggiore attenzione posta nei confronti del sanguinamento vaginale (maggiore nel gruppo in trattamento) con conseguente sottovalutazione dei sintomi. Il braccio a soli CEE, invece, proseguito fino al 2004, non ha dimostrato significative differenze in termini di incidenza di CRC nei due gruppi.

Dati molto limitati sono forniti da altri studi randomizzati, come lo studio HERS [24] in cui le differenze tra i due gruppi non sono state significative. I grandi studi

statunitensi, pur con il valore della numerosità del campione e della randomizzazione vs placebo, hanno limiti rappresentati prevalentemente dal profilo demografico della popolazione (età avanzata e presenza di comorbidità), dalla precoce interruzione e dall'aver indagato un solo regime terapeutico in prevenzione.

Dopo la sospensione dello studio WHI, il follow-up fu esteso per continuare a monitorare gli effetti sulla salute [25,26] e nel 2013 fu pubblicata una overview [27]. Riguardo il CRC il risultato favorevole ottenuto durante il periodo di intervento nel braccio CEE+MAP non fu mantenuto a 7,6 anni e a 11,9 anni, con risultati neutrali in entrambi i bracci. Questi dati lasciano intravedere un possibile ruolo dei tempi di esposizione alla terapia e dei tempi di osservazione, in quanto a un follow-up prolungato alcune associazioni di rischio sembrano dissiparsi mentre altre emergono; pertanto, è importante analizzare la variazione della distribuzione degli eventi con il passare del tempo [28].

L'analisi della letteratura sull'impatto dei tempi di esposizione alla terapia mostra risultati estremamente controversi. Lo studio prospettico longitudinale di coorte Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort [29], i cui risultati sono stati pubblicati nel 2009, ha preso in considerazione dati relativi a una coorte di 67.412 donne in postmenopausa tra 50-74 anni, seguite per un periodo di 13,2 anni. Le utilizzatrici correnti vs mai utilizzatrici o utilizzatrici in passato di soli estrogeni hanno avuto una riduzione del rischio (RR 0,76) inversamente correlata alla durata d'uso; le utilizzatrici in passato di soli CEE hanno avuto una riduzione del rischio (RR 0,76) inversamente correlata alla durata d'uso; le terapie con soli CEE condotte per tempi <5 anni non hanno fatto riscontrare alcun beneficio, mentre per tempi lunghi (>20 anni) si è avuta una riduzione del 45%. Per le donne che avevano impiegato CEE+MAP non vi è stata una significativa riduzione del rischio. Sarebbe quindi importante un tempo di esposizione di almeno 5 anni alla terapia, per ottenere una significativa riduzione del rischio.

Alle stesse conclusioni giunge anche il Breast Cancer Detection Demonstration Project [30], ampio studio prospettico che ha correlato la terapia ormonale, gli schemi terapeutici e l'insorgenza di CRC; nel gruppo a soli CEE gli effetti protettivi nei confronti del CRC si sono evidenziati nelle utilizzatrici in corso che hanno impiegato una terapia >10 anni e nel gruppo CEE+MAP nelle utilizzatrici in corso che hanno impiegato un regime sequenziale.

Nel California Teachers Study [31], condotto dal 1995 al 2006 su 56.864 donne in peri-postmenopausa, nelle utilizzatrici di TOS il rischio era inferiore del 36% (RR 0,64, IC al 95% 0,51-0,80) con qualunque formulazione per 5 anni. La protezione aumentava nelle utilizzatrici recenti con durata d'uso di 5-15 anni (RR

0,49, IC al 95% 0,35-0,68), ma non oltre i 15 anni (RR 0,69, IC al 95% 0,52-0,92; p tendenziale 0,60).

Nel 2017 è stata pubblicata una rassegna Cochrane [32], rielaborazione di quella pubblicata nel 2012, che ha compreso 22 studi per un totale di 43.637 donne, in peri- e postmenopausa, per la maggior parte di età >60 anni, in postmenopausa con almeno una comorbidità: l'impatto sulla riduzione dell'incidenza di CRC con l'uso prolungato di TOS (definito come >1 anno di terapia) non è stato significativo, e in molti studi vi era una moderata qualità dell'evidenza per la scarsa rappresentazione di donne in perimenopausa o di età tra 50-59 anni, che sono le più sintomatiche e a maggiore indicazione all'uso di TOS.

Data la discrepanza tra incidenza e caratteristiche cliniche della neoplasia nelle donne esposte alla terapia ormonale (maggiore interessamento linfonodale e stato più avanzato), diversi studi hanno posto come end-point la mortalità per tutte le cause o causa-specifica in rapporto all'esposizione alle varie terapie ormonali e con tempi di osservazione più o meno lunghi [26,28,33,34]. Anche in questo caso i risultati della letteratura sono discordanti. Lo studio di Manson et al. [33] è un follow-up osservazionale della durata di 18 anni sulle donne tra 50-79 anni che erano state arruolate nei 2 studi randomizzati WHI con l'obiettivo, prima non considerato, di valutare la mortalità sia per tutte le cause sia per cause specifiche. Le variazioni di mortalità per CRC non sono risultate significative in nessuno dei 2 bracci dello studio.

Lo studio danese di Holm et al. [34] ha riportato i dati relativi alla mortalità per tutte le cause e/o causa-specifica in una coorte di 29.243 donne di 50-64 anni (età mediana 56), rappresentative del 7% della popolazione danese, arruolate tra il 1993 e il 1997 e seguite fino al 2013 o fino all'evento morte o fino al trasferimento in altro Stato. Lo studio ha concluso per un'assente correlazione negativa tra esposizione all'uso di TOS e mortalità per tutte le cause e, in particolare, ha sottolineato una riduzione della mortalità per CRC sia nelle utilizzatrici correnti sia nelle utilizzatrici in passato (RR 0,64 e 0,67, rispettivamente), ma con significatività raggiunta con il lungo follow-up (15-20 anni). Lo studio ha il vantaggio di essere riferito a una popolazione più giovane di quella degli studi statunitensi e di attingere i dati dal preciso Registro Danese delle Cause di Morte, sebbene nelle tabelle non si faccia riferimento a quali estrogeni e progestinici siano stati impiegati. Lo studio danese è in linea con i risultati della rassegna Cochrane del 2017 [32].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CANCRO DEL COLON-RETTO

La domanda che ci si pone è se, una volta insorto il tumore, gli estrogeni possano favorirne la proliferazione con ricadute pratiche sull'uso della TOS in donne con pregresso tumore. In realtà sono pochi gli studi condotti per valutare gli effetti della TOS in donne dopo la diagnosi di CRC, e giungono a risultati contrastanti. In una rassegna relativa a TOS e donne con pregresso CRC, Kuhle et al. [35] concludono che, seppur con dati limitati, l'impiego della TOS dopo diagnosi di CRC possa essere considerato. Allo stesso modo, Chan et al. [36] suggeriscono che la TOS possa essere considerata per il trattamento dei sintomi menopausali in donne con pregresso CRC, sebbene la TOS non possa essere considerata in prevenzione, come dimostrato, invece, per l'acido acetilsalicilico [37].

RACCOMANDAZIONI

I dati della letteratura sono ancora contrastanti, molti meccanismi biologici sono poco chiari e pertanto riesce complesso estrapolare una linea univoca di interpretazione degli studi. Sembra ipotizzabile che i tempi di osservazione delle popolazioni in oggetto e i tempi di esposizione alla terapia siano i due punti critici che portano a risultati divergenti. Occorre però precisare che i tumori che insorgono dal colon sono un insieme di neoplasie diverse dal punto di vista patogenetico e delle alterazioni genetiche sottostanti. Pertanto gli studi sul ruolo della TOS potrebbero essere discordanti, perché condotti su popolazioni diverse, per periodi diversi di trattamento, con tipi di farmaci differenti e con effetti finali differenti sui sottotipi di tumore. Gli studi di genetica molecolare ci aiuteranno a capire meglio il ruolo specifico della TOS e, soprattutto, a implementare terapie personalizzate per le specifiche neoplasie del colon.

Attualmente il ruolo della TOS sembra "neutrale", visto anche che mediamente viene usata poco e per brevi periodi. Si può concludere che:

1. la TOS non può oggi essere proposta come metodo di prevenzione dei CRC (livello evidenza II, forza della raccomandazione B);

RACCOMANDAZIONI

2. in soggetti ad alto rischio o con pregresso CRC va valutato attentamente il profilo rischi/benefici nell'impiego della TOS ed è prudente suggerire un attento programma di screening e di follow-up, per ovviare alla possibile diagnosi tardiva (livello di evidenza III, forza della raccomandazione C);
3. il counselling su TOS e CRC è un'ottima occasione per ricordare di incrementare l'attività fisica e ridurre o mantenere nella norma il peso corporeo, perché ciò ha un impatto sul rischio di CRC molto più rilevante dell'utilizzo o meno della TOS (livello di evidenza Ib, forza raccomandazione B).

BIBLIOGRAFIA

1. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, et al. Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. *BMC Public Health* 2018;18:325.
2. Favoriti P, Carbone G, Greco M, et al. Worldwide burden of colorectal cancer: a review *Updates Surg* 2016;68:7-11.
3. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
4. Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:485-94.
5. Hendifar A, Yang D, Lenz F, et al. Gender Disparities in Metastatic Colon Rectal Cancer Survivors. *Clin Cancer Res* 2009;15:6391-7.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2012. *Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
7. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016;13:120-35.
8. Linee guida AIOM 2018.
9. Banca Dati AIRTum 2019.
10. Pinto C. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:54-56.
11. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, endogenous estradiol, and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Cancer Res* 2008;68:329-37.
12. Wernli KJ, Wang Y, Zheng Y, et al. The relationship between gravidity and parity and colorectal cancer risk. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:995-1001.

13. Clendenen TV, Koenig KL, Shore RE, et al. Postmenopausal levels of endogenous sex hormones and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:275-81.
14. Foster PA. Oestrogen and colorectal cancer: mechanisms and controversies. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:737-49.
15. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:5842-8.
16. Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1067-71.
17. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
18. Gilligan LC, Rahman HP, Hewitt AM, et al. Estrogen Activation by Steroid Sulfatase Increases Colorectal Cancer Proliferation via GPER. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4435-47.
19. Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, et al. A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:210.
20. Gilligan LC, Gondal A, Tang V, et al. Estrone Sulfate Transport and Steroid Sulfatase Activity in Colorectal Cancer: Implications for Hormone Replacement Therapy. *Front Pharmacol* 2017;8:103.
21. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
22. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
23. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2609-18.
24. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al.; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
25. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA, et al. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531-7.

26. Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* 2012;30:3983-90.
27. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
28. Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, et al. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Cancer Incidence and Mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e281-e288.
29. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2835-41.
30. Johnson JR, Lacey JV, Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:196-203.
31. Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-25.
32. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD004143.
33. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al.; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318:927-38.
34. Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, et al. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG* 2019;126:55-63.
35. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, et al. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas* 2016;92:86-96.
36. Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:5680-6.
37. Wakeman C, Keenan J, Eteuati J, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia. *ANZ J Surg* 2017;87:E228-E232.

TUMORE DEL POLMONE

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il carcinoma del polmone è la principale causa di morte per tumore nel mondo e, sebbene dalla seconda metà degli anni Ottanta la sua incidenza sia in declino negli uomini, il trend nelle donne è in aumento. Questa differenza è stata attribuita a una maggiore suscettibilità del sesso femminile agli effetti del fumo di sigaretta. Il fumo è il principale fattore di rischio per quasi tutti i tumori polmonari, e il rischio aumenta in funzione del numero di sigarette fumate e dell'età di inizio. Recettori estrogenici (ER) e progesteronici (PR) sono stati descritti nei normali tessuti polmonari e su linee cellulari di tumore del polmone [1,2]. Le differenze di genere sembrano impattare sull'incidenza, sulla prognosi, sulla mortalità e sulla risposta alla terapia [3] e suggeriscono un ruolo legato agli effetti ormonali nel sesso femminile.

Sebbene le basi molecolari per le disparità di genere non siano state ancora completamente chiarite, è dimostrato che gli uomini hanno un tasso di mortalità più elevato rispetto alle donne che, a loro volta, rispondono meglio a trattamenti sia chirurgici sia chemioterapici. Nella donna però, la menopausa prima dei 44 anni rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo (RR 1,39, IC al 95% 1,14-1,70).

I principali tipi di carcinoma del polmone includono il carcinoma polmonare a piccole cellule (Small Cell Lung Carcinoma, SCLC) (caratterizzato da spiccata aggressività e rapidità di crescita, circa 1 caso su 5) e il carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-Small Cell Lung Carcinoma NSCLC), nelle varianti adenocarcinoma (il più diffuso), carcinoma a cellule squamose e carcinoma a grandi cellule. Il polmone può essere interessato anche da altri tipi di tumore, quali il carcinoide, tipico e atipico, e vari tipi di sarcomi, anche se questi ultimi sono molto rari. L'adenocarcinoma è l'istotipo più frequente con una più elevata incidenza nel sesso femminile, che più spesso presenta alterazioni drivers in geni "druggable" [4]. Alcune di queste alterazioni (mutazioni di EGFR, B-RAF,

HER-2, MET) sono più frequenti nelle donne non fumatrici rispetto agli uomini non fumatori [5,6], mentre le mutazioni di KRAS (principalmente la G12C) sono più incidenti nelle donne fumatrici [7].

Lo stato ormonale può spiegare alcune differenze di genere, considerando che gli estrogeni sono cruciali per lo sviluppo del cancro. Sembra che E2 abbia un impatto sullo sviluppo del carcinoma polmonare e attivi il gene EGFR. Inoltre gli ER β controllano lo sviluppo della matrice cellulare e sono associati alle mutazioni del gene EGFR: la loro espressione è stata osservata, in particolare, nelle donne in premenopausa [8].

TERAPIA

La maggior parte dei casi di tumore del polmone corrisponde all'istologia NSCLC; il SCLC rappresenta la minoranza dei casi. A oggi, solo una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (in cui i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva), o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia). La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è cambiata negli ultimi anni. Fino a circa 10 anni fa, la chemioterapia era l'unica opzione disponibile, caratterizzata da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le due importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi tumori. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare, soprattutto gli inibitori di EGFR, e anche farmaci diretti contro altre alterazioni molecolari, hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari.

Le analisi molecolari, mirate a identificare tali alterazioni sul tessuto tumorale, sono parte fondamentale della diagnosi, che precede necessariamente la scelta del trattamento personalizzato per ogni paziente. Nei prossimi anni, si assisterà alla prosecuzione della "rivoluzione" terapeutica, con la disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare che aumenteranno le possibilità terapeutiche da usare in sequenza dopo il fallimento di quelli già disponibili, e che in alcuni casi consentiranno un trattamento "mirato" in presenza di alterazioni molecolari per le quali finora non erano disponibili farmaci bersaglio.

L'immunoterapia si è prima affermata come trattamento efficace nei pazienti con fallimento alla chemioterapia, e successivamente si è dimostrata superiore alla chemioterapia come trattamento di prima scelta nei casi con elevata espressione del marcatore PD-L1. Importanti risultati sono stati ottenuti, più recentemente, con la combinazione di chemio- e immunoterapia, anche nei casi con bassa o assente espressione di PD-L1. Sulla base di una serie di sperimentazioni cliniche recentemente condotte o ancora in corso, i farmaci innovativi (terapie a bersaglio e immunoterapia) assumeranno un ruolo chiave nel trattamento degli stadi precoci, impiegati prima dell'intervento chirurgico oppure dopo la chirurgia, allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e aumentare le possibilità di guarigione. Per il SCLC, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia contenente platino, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia [9].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Incidenza: nel 2022 sono state stimate circa 43.900 nuove diagnosi (uomini 29.300; donne 14.600). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%).

Mortalità: nel 2021 sono stati stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (uomini 23.100; donne 10.900).

Sopravvivenza: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è del 16% negli uomini e del 23% nelle donne. La probabilità di vivere oltre 4 anni condizionata dall'aver superato il primo anno dalla diagnosi è del 37% negli uomini e del 44% nelle donne.

Prevalenza: sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore polmonare (uomini 77.200; donne 40.600).

TOS E RISCHIO DI TUMORE POLMONARE

I risultati degli studi osservazionali sugli effetti della TOS sul carcinoma del polmone sono contrastanti. Infatti, alcuni studi hanno riportato un aumento di incidenza del tumore del polmone in donne sottoposte a TOS [10-15], altri hanno descritto un effetto protettivo in termini di incidenza e mortalità [16-22], altri ancora non hanno evidenziato alcuna differenza rispetto alle donne non trattate [23-26]. Nella metanalisi di Oh et al. [25] che include 11 studi e 220.000 donne, è riportata una non significativa riduzione del RR di carcinoma del polmone

associato alla TOS (RR 0,87, IC al 95% 0,74-1,02). Negli studi di coorte il RR non è risultato modificato (RR 1,01, IC al 95% 0,74-1,38), mentre negli studi caso-controllo il RR risulta <19% nelle donne trattate con TOS (RR 0,81, IC al 95 0,68-0,97). Un'altra metanalisi di 25 studi ha riportato una modesta ma significativa riduzione del rischio (RR 0,91, IC al 95% 0,83-0,99), che diventa rilevante, pari al 23%, considerando soltanto gli studi caso-controllo (RR 0,77, IC al 95% 0,66-0,90) [26].

In un altro studio [18] è stato evidenziato anche il possibile ruolo protettivo dell'espressione degli ER nei tumori del polmone, dimostrando una riduzione del rischio nei NSCLC ER-positivi (IC al 95% 0,24-0,74), mentre nessuna associazione è stata dimostrata per i tumori ER-negativi.

Lo studio randomizzato e controllato con placebo WHI ha dimostrato che in donne di età compresa tra 50-79 anni la terapia estro-progestinica combinata con CEE+MAP non modifica l'incidenza del tumore del polmone (RR 1,04, IC al 95% 0,71-1,53) [27]. Tuttavia, nel WHI è stato descritto un aumento della mortalità per il tumore NSCLC, nelle donne sottoposte a TOS, attribuibile alla possibile azione favorente la crescita di tumori preesistenti, particolarmente evidente nelle fumatrici [28]. L'aumento della mortalità era evidente solo nelle donne di età >60 anni, e non evidente nelle donne che avevano iniziato il trattamento tra 50-59 anni [28]. Nello stesso studio, al contrario, non è emersa alcuna differenza tra donne trattate e non trattate per quanto riguarda l'incidenza e la mortalità per SCLC. Lo studio WHI nelle donne isterectomizzate, trattate con soli CEE, non ha evidenziato alcuna modificazione dell'incidenza o della mortalità per tutti gli istotipi del carcinoma del polmone [29]. Al contrario, lo studio osservazionale WHI, che ha incluso 160.855 donne, per un totale di 2467 tumori del polmone con un follow-up di 14 anni, ha dimostrato che l'uso della TOS riduce il rischio (RR 0,84, IC al 95% 0,71-0,99) di tutte le forme di tumore del polmone [30]. Lo studio WHI, come lo studio HERS, non prevedeva la valutazione del quadro recettoriale dei tumori del polmone, per cui non è stato possibile analizzare gli effetti della TOS in base all'espressione di recettori ormonali.

Nella metanalisi di Greiser et al. [31] l'utilizzo della sola terapia estrogenica (ERT) è stato associato a una significativa diminuzione (27%) del rischio di tumore del polmone, indipendentemente dall'anamnesi di fumo di sigaretta, mentre l'uso della terapia estro-progestinica non ha modificato il rischio. Al contrario, nelle fumatrici è emerso un aumento significativo del rischio di adenocarcinoma polmonare (RR 1,76, IC al 95% 1,072-2,898) [31].

Analizzando gli studi randomizzati, WHI e HERS [28-33] si nota un aumento significativo del tumore del polmone globalmente. Si deve sottolineare che nel WHI l'aumento del rischio sembra essere confinato alle donne più anziane (oltre i 60 anni), corrispondente all'età delle donne trattate nello studio HERS [32]. Entrambi gli studi utilizzavano il MPA quale progestinico in associazione ai CEE.

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CANCRO POLMONARE

A nostra conoscenza, nessuno studio ha valutato la sopravvivenza o la mortalità libera da malattia associata all'uso di TOS in donne con cancro ai polmoni. Date le recenti ricerche che documentano la validità del trattamento con inibitori dell'aromatasi e degli anti-estrogeni nel trattamento del tumore del polmone [33], l'uso della TOS non è raccomandato in donne con diagnosi di cancro del polmone [34].

RACCOMANDAZIONI

La letteratura fornisce dati contraddittori per quanto riguarda il ruolo della TOS e dei CO sul rischio di tumore del polmone. Globalmente i dati pubblicati non sembrano indicare che l'uso della TOS sia in grado di modificare in maniera univoca e clinicamente significativa il rischio di tumore del polmone. Ulteriori studi appositamente disegnati sono necessari per delucidare il possibile ruolo delle diverse terapie ormonali nel carcinoma del polmone. Un pregresso tumore del polmone viene considerato tra le controindicazioni all'uso della TOS [33,34].

BIBLIOGRAFIA

1. Cagle PT, Mody DR, Schwartz MR. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:6632-5.
2. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002;62:2141-50.
3. Radkiewicz C, Dickman PW, Johansson ALV, et al. Sex and survival in non-small cell lung cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2019;14(6):e0219206.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *Cancer J Clin* 2017;67:7-30.
5. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel)* 2018;10:248.

6. Kadota K, Yeh YC, D'Angelo SP, et al. Associations between mutations and histologic patterns of mucin in lung adenocarcinoma: invasive mucinous pattern and extracellular mucin are associated with KRAS mutation. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1118-27.
7. Liu L, Shao X, Gao W, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data. *J Thorac Oncol* 2010;5:1922-32.
8. Rodriguez-Lara V, Peña-Mirabal E, Baez-Saldaña R, et al. Estrogen receptor beta and CXCR4/CXCL12 expression: differences by sex and hormonal status in lung adenocarcinoma. *Arch Med Res* 2014;45:158-69.
9. Altavilla G, Di Maio M. I Numeri del cancro in Italia, 2022. Intermedia editore. 2022: 61-62.
10. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989;44:833-9.
11. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-70.
12. Liu Y, Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;117:662-6.
13. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:59-63.
14. Siegfried JM. Smoking out reproductive hormone actions in lung cancer. *Mol Cancer Res* 2014;12:24-31.
15. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, et al. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-71.
16. Blackman JA, Rosenberg L, Langenberg P, Shapiro S. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:561-7.
17. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004;10(1 Pt 1):113-23.
18. Moore KA, Mery CM, Jaklitsch MT, et al. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1789-95.
19. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87:6-12.
20. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormone use and risk for lung cancer: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer* 2013;109:1954-64.
21. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-92.

22. Rodriguez C, Spencer Feigelson H, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:655-60.
23. Wu W, Yin ZH, Guan P, et al. Association of oral contraceptives use and lung cancer risk among women: an updated meta-analysis based on cohort and case-control studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1205-10.
24. Bae JM, Kim EH. Hormonal Replacement Therapy and the Risk of Lung Cancer in Women: An Adaptive Meta-analysis of Cohort Studies. *J Prev Med Public Health* 2015;48:280-6.
25. Oh SW, Myung SK, Park JY, et al. Hormone therapy and risk of lung cancer: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:279-88.
26. Yao Y, Gu X, Zhu J, et al. Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e71236.
27. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
28. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-51.
29. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.
30. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, et al. Hormone Use, Reproductive History, and Risk of Lung Cancer: The Women's Health Initiative Studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004-13.
31. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer-Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198-204.
32. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al.; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
33. Miki Y, Abe K, Suzuki S, et al. Suppression of estrogen actions in human lung cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340:168-74.
34. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer survivors. Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.

TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono un gruppo eterogeneo per morfologia, sede di insorgenza, aspetti biologici, clinici e prognostici [1]. Per i tumori del SNC la International Agency for Research on Cancer (IARC) definisce le esposizioni a radiazioni gamma e X quali fattori con sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) vi è una limitata evidenza nell'uomo. Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior rischio di tumori del SNC, per esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni.

La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Non sono disponibili test efficaci per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato per questi tumori devono essere valutati singolarmente. Nella prevenzione primaria, una questione aperta è il ruolo dei telefoni cellulari e, a questo proposito, l'American Cancer Society suggerisce di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari. Il più frequente tumore maligno del SNC nell'adulto è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi/100.000 abitanti/anno. L'età di insorgenza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni, con un'incidenza a questa età di 10-12 casi/100.000 abitanti/anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi, con un tasso di sopravvivenza <5% a 5 anni dalla diagnosi. La terapia standard consiste nella resezione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide. Un recente studio di fase 2, multicentrico randomizzato [2] ha dimostrato la maggiore efficacia del farmaco regorafenib vs il trattamento con nitrosourea in pazienti con recidiva di glioblastoma. L'AIFA ne ha recentemente approvato l'utilizzo (L. 648/96) per la recidiva di glioblastoma. È in corso un nuovo trial clinico, il REGOMA-2, con lo scopo di studiare la fattibilità e l'efficacia del regorafenib in associazione al trattamento standard in prima linea dopo

la chirurgia nei nuovi casi di glioblastoma: sono promettenti i primi risultati sulla terapia a bersaglio molecolare, in particolare con inibitori BRAF e NTRK. Per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche sono fondamentali, quando possibile, la presa in carico e l'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso Centri neuro-oncologici di riferimento [1].

Per alcuni tumori istologicamente non maligni, ma fortemente coinvolti nella salute in relazione alla loro localizzazione cerebrale, gli ormoni sessuali sembrano giocare un ruolo importante in relazione alla maggiore incidenza nel sesso femminile. I meningiomi si accrescono più velocemente durante la fase luteale del ciclo mestruale e in gravidanza [3,4]. Il glioma, invece, ha un'incidenza inferiore nelle donne in età fertile rispetto agli uomini della stessa fascia d'età, suggerendo un ruolo protettivo di estrogeni e progesterone (P) [5]. Sia i gliomi sia i meningiomi presentano recettori per estrogeni, androgeni e P [6-9]. I tumori cerebrali sono molto eterogenei e gliomi e meningiomi costituiscono i più frequenti tipi di tumore del SNC [10].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

A differenza di alcuni Paesi industrializzati, quali USA e Inghilterra dove si assiste a un costante incremento, negli ultimi anni l'incidenza dei tumori del SNC in Italia appare stabile; i tumori maligni sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne. Nel 2020 sono state stimate circa 6100 nuove diagnosi (uomini 3500; donne 2600). Le stime per il 2022 non sono disponibili, così come le stime di mortalità relative al 2022. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 24% negli uomini e del 27% nelle donne. Sono 52.800 le persone viventi in Italia dopo la diagnosi di tumore del SNC (uomini 23.500; donne 29.300).

TOS E RISCHIO DI TUMORI DEL SNC

Benson et al. [11], nel Million Women Study (MWS), confrontando il rischio di sviluppare tumori del SNC in pazienti in TOS vs pazienti che non la usano, riportano i seguenti RR:

- tutti i tumori: 1,20 (IC al 95% 1,05-1,36);
- glioma: 1,09 (IC al 95% 0,89-1,32);
- meningioma: 1,34 (IC al 95% 1,03-1,75);
- neurinoma dell'acustico: 1,58 (IC al 95% 1,02-2,45).

Successivamente, Benson et al. (12) hanno condotto uno studio prospettico su 3500 donne di età fra i 59-79 anni e affette da tumore del SNC, raccogliendo

do i dati sull'eventuale assunzione di TOS. Le donne che avevano assunto TOS presentavano un RR di tumore del SNC maggiore rispetto a chi non l'aveva assunta:

- tutti i tumori: 1,21 (IC al 95% 1,10-1,32, $p < 0,0001$);
- glioma: 1,14 (IC al 95% 0,93-1,40, $p = 0,2$);
- meningioma: 1,30 (IC al 95% 1,11-1,51, $p = 0,001$);
- neurinoma dell'acustico: 1,37 (IC al 95% 1,06-1,75, $p = 0,01$);
- tumori pituitari: 1,35 (IC al 95% 0,99-1,85, $p = 0,06$).

Inoltre, hanno condotto una metanalisi combinando i propri dati con altri pubblicati e hanno rilevato che nelle donne che avevano assunto TOS con soli estrogeni il RR era aumentato significativamente ($p < 0,005$) per tutti i tumori (1,35, IC al 95% 1,22-1,49) e per i singoli tumori: glioma (1,23, IC al 95% 1,06-1,42) e meningioma (1,31). Benson et al. [12], su una larga coorte di pazienti, hanno riscontrato un incremento dell'incidenza di tumori cerebrali, in generale, e di gliomi e meningiomi in pazienti in terapia sostitutiva con soli estrogeni, ma non in quelle in terapia con associazioni estro-progestiniche.

TOS e rischio di meningiomi e gliomi

Data la loro sensibilità agli ormoni sessuali, è necessario descrivere la correlazione fra TOS e il rischio di sviluppare tali lesioni ex novo.

Meningiomi

In uno studio caso-controllo è stato riscontrato un aumentato rischio di meningioma nelle utilizzatrici di TOS (RR, 1,7, IC al 95% 1,0-2,8), e per un uso prolungato oltre i 10 anni il RR era 1,9 (IC al 95% 1,0-3,8), sebbene non fosse stata riscontrata una correlazione consistente fra dose e risposta [13]. Gli stessi autori hanno trovato come i propri dati fossero in linea con un altro studio, in cui però il rischio era limitato all'uso attuale, ma non all'uso passato di TOS [14].

Anche nella metanalisi di Fan et al. [15] si è giunti alla stessa conclusione: il RR per le utilizzatrici attuali era 1,27 (IC al 95% 1,08-1,49, $p < 0,05$) e quello delle donne che avevano assunto TOS in passato era di 1,12 (IC al 95% 0,95-1,32), con una differenza statisticamente significativa.

Custer et al. [16], nel loro studio caso-controllo, riportano una debole correlazione tra meningiomi e uso passato di TOS (RR 0,7, IC al 95% 0,4-1,3) e nessuna correlazione con l'uso attuale (RR 1,0, IC al 95% 0,5-2,2). Dai valori degli RR la

TOS sembra conferire un effetto protettivo, sebbene non significativo (studio di piccole dimensioni su 143 casi e 286 controlli).

Benson et al. [12] hanno riscontrato un aumentato rischio di meningioma nelle donne utilizzatrici di TOS (RR 1,30, IC al 95% 1,11-1,51, $p = 0,001$), specie nelle utilizzatrici di solo estrogeno.

Il meningioma spinale sembra avere un'altra biologia, dato che le utilizzatrici attuali di TOS hanno un minore rischio di svilupparlo (il rischio si riduce anche dopo 3 anni di contraccettivo estro-progestinico) [17].

Gliomi

Andersen et al. [18] hanno condotto uno studio caso-controllo su 658 donne danesi affette da glioma cerebrale di età compresa fra i 55-84 anni. A tutte le pazienti e ai 4350 controlli sono state chieste informazioni su ogni tipo di TOS eventualmente assunto nel corso della vita. L'utilizzo di TOS era associato a un rischio relativamente basso di sviluppare glioma (RR 0,9, IC al 95% 0,8-1,1). Analizzando le correlazioni in base al tipo di TOS, il più basso rischio si aveva con TOS a base di estro-progestinici in regime continuo (RR 0,6, IC al 95% 0,3-1,0) e il più alto con il solo progestinico (RR 1,5, IC al 95% 0,7-3,2). Per terapie prolungate per almeno 10 anni si è osservato un lieve aumento del rischio:

- TOS globale, RR 1,1 (IC al 95% 0,7-1,7);
- solo estrogeno, RR 1,6 (IC al 95% 0,9-2,6);
- solo progestinico, RR 2,2 (IC al 95% 0,9-5,5);
- associazione estroprogestinica, RR 0,8 (IC al 95% 0,4-1,6).

Questo studio, in linea con altri revisionati e confrontati nell'articolo, suggerisce che l'uso della TOS non sembra essere correlato alla comparsa di gliomi, sebbene un prolungato uso di TOS con soli estrogeni o con solo progesterone/progestinico potrebbe aumentarne il rischio [18].

Benson et al. [12] hanno riscontrato un aumentato rischio di glioma nelle utilizzatrici di TOS: RR 1,14 (IC al 95% 0,93-1,40, $p = 0,2$). Il RR era ancora maggiore nelle utilizzatrici di soli estrogeni (1,23).

Wigertz et al. [13] non hanno trovato alcuna correlazione fra TOS e insorgenza di gliomi: per chi aveva usato la TOS durante la propria vita il RR era 0,9 (IC al 95% 0,4-1,7), per un uso prolungato di 10 anni o più era pari a 0,7 (IC al 95% 0,3-2,0).

Altri autori, con diverse indagini, hanno addirittura riscontrato un effetto protettivo della TOS sul glioma [19-21], mentre Cowppli-Bony et al. [22] da una revisione

della letteratura concludono che il menarca tardivo e la menopausa sono correlati a un aumento del rischio di glioma, mentre la TOS risulta protettiva [22].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO TUMORE DEL SNC

Gli studi condotti sulla correlazione tra TOS e tumori del SNC sono spesso retrospettivi, e non sempre sono riportati il tipo e la durata della terapia sostitutiva eseguita, con risultati talvolta contrastanti.

RACCOMANDAZIONI

Secondo una recentissima revisione la TOS sarebbe fortemente sconsigliabile nelle pazienti che hanno avuto un tumore del SNC, dato l'effetto trofico di estrogeni e progesterone, al fine di evitare il rischio di crescita della massa o di una recidiva [23].

Pines [24] riferisce un aumento del rischio di meningioma del 30-80% in caso di TOS, associazione confermata anche in un'altra metanalisi [25].

BIBLIOGRAFIA

1. Lombardi G, Zagonel V. I tumori del Sistema nervoso centrale. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia Editore. 2022:83-84
2. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:110-9.
3. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958;21:89-91.
4. Michelsen JJ, New PF. Brain tumour and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:305-7.
5. McKinley BP, Michalek AM, Fenstermaker RA, et al. The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York State from 1976 to 1995. *J Neurosurg* 2000;93:932-9.
6. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:493-505.
7. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, et al. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids* 2000;65:795-800.
8. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, et al. Steroid hormone receptors in astrocytic neoplasms. *Neurosurgery* 1995;37:496-503.

9. Khalid H, Shibata S, Kishikawa M, et al. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. *Cancer* 1997;80:2133-40.
10. Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics: tumours of the nervous system. 2nd ed. Lyon, France: IARC Press, 2000.
11. Benson VS, Pirie K, Green J, et al.; Million Women Study Collaborators. Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer* 2010;127:1692-8.
12. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136:2369-77.
13. Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, et al.; Swedish Interphone Study Group. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;164:629-36.
14. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, et al. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003;99:848-53.
15. Fan ZX, Shen J, Wu YY, et al. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2013;24:1517-25.
16. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006;6:152.
17. Preston-Martin S, Monroe K, Lee PJ, et al. Spinal meningiomas in women in Los Angeles County: investigation of an etiological hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:333-9.
18. Andersen L, Friis S, Hallas J, et al. Hormone replacement therapy and risk of glioma: a nationwide nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2013;37:876-80.
19. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, et al. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer* 1999;82:155-60.
20. Huang K, Whelan EA, Ruder AM, et al. Reproductive factors and risk of glioma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1583-8.
21. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer* 2005;114:797-805.
22. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rué M, et al. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control* 2011;22:697-714.
23. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors -Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.
24. Pines A. Hormone therapy and brain tumors. *Climacteric* 2011;14:215-6.
25. Qi ZY, Shao C, Huang YL, et al. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e83261.

CARCINOMA DELLA VESCICA

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I tumori maligni della vescica rappresentano circa il 7% di tutti i cancro, manifestandosi per lo più dopo i 50 anni [1,2]. Al momento della diagnosi il 70% circa dei tumori uroteliali è di tipo superficiale (non infiltra la tonaca muscolare), mentre il restante 30% si presenta già con infiltrazione della muscolare. Fumo ed esposizione lavorativa ad amine aromatiche sono i principali fattori di rischio. Il carcinoma uroteliale non è a oggi considerato tra le forme a trasmissione familiare, anche se sono state documentate alcune alterazioni dei geni BRCA; un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie per le forme dell'alta via escrettrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma colon-rettale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

La resezione endoscopica rappresenta l'approccio terapeutico di primo livello per tutte le neoplasie vescicali non muscolo-invasive e permette la stadiazione. L'intervento prevede la rimozione completa della neoplasia, inclusa la base di impianto e i margini circostanti la base della porzione esofitica. Nelle neoplasie muscolo-invasive la terapia consiste nella cistectomia radicale e linfo-adenectomia con chemioterapia adiuvante o neoadiuvante. Il tumore interessa prevalentemente donne in età avanzata e la terapia chirurgica non influisce sulla comparsa della menopausa.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

In Italia il tumore della vescica si colloca al quarto posto in termini di frequenza negli uomini, mentre è meno frequente nelle donne, dove rappresenta solo l'1% delle neoplasie. Nel 2022 sono state stimate circa 29.200 nuove diagnosi (uomini 23.300; donne 5900; 11,4% e 3,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente). In merito alla mortalità, nel 2021 sono stati stimati 6100 decessi (uomini 4800;

donne 1300). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'80% negli uomini e del 78% nelle donne. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è dell'86% negli uomini e dell'87% nelle donne. I dati di prevalenza riportano 313.600 soggetti viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini 255.000; donne 58.600).

TOS E RISCHIO DI CARCINOMA DELLA VESCICA

Sin dagli anni Cinquanta si è ipotizzato un ruolo degli estrogeni nell'eziopatogenesi del carcinoma della vescica. Nella vescica sono presenti recettori per gli estrogeni (ER) e alte dosi di estrogeni inducono nel ratto un'aumentata incidenza di tumori della vescica [3]. Dal 12% al 18% dei cancri vescicali sono ER-positivi e i cancri vescicali ER-positivi tendono a essere di grado maggiore rispetto a quelli ER-negativi [4]. In un'analisi di studi caso-controllo italiani è stato osservato un rischio relativo doppio di contrarre neoplasie vescicali nelle utenti di TOS [5].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CARCINOMA DELLA VESCICA

I dati sul rischio di carcinoma della vescica con la TOS hanno impedito che in donne con pregresso cancro della vescica fossero eseguiti studi miranti a valutare se la TOS possa o meno influenzare la recidiva di tale malattia.

RACCOMANDAZIONI

Sulla base dei dati di laboratorio che fanno ipotizzare un ruolo degli estrogeni nel promuovere la neoplasia, e in considerazione dell'aumento del rischio nelle utenti, le pazienti con pregresso carcinoma della vescica non dovrebbero utilizzare la TOS.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM. Linee guida. Tumori del rene. 2018.
2. Bracarda S. Tumori della vescica. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:82-83.
3. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer* 2016;2:127-37.

4. Basakci A, Kirkali Z, Tuzel E, et al. Prognostic significance of estrogen receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2002;41:342-5.
5. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408-12.

CARCINOMA DEL RENE

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I tumori maligni del rene rappresentano circa il 2% di tutti i cancri [1,2]. Benché esistano numerosi sottotipi istologici, ciascuno caratterizzato da peculiari caratteristiche molecolari, il tipo più frequente è il carcinoma renale a cellule chiare, che origina dalle cellule dei tubuli prossimali. Fumo e obesità rappresentano i principali fattori di rischio. La chirurgia rappresenta il trattamento standard del tumore renale localizzato. Le opzioni chirurgiche sono costituite dalla nefrectomia radicale e dalla chirurgia conservativa d'organo. La nefrectomia parziale, quando chirurgicamente possibile, costituisce la prima opzione di trattamento. Le alternative proponibili, come sorveglianza attiva o procedure ablative, vengono riservate a casi selezionati e a tutt'oggi non dimostrano risultati equiparabili al trattamento chirurgico. Molte ricerche clinico-scientifiche sono state fatte negli ultimi 30 anni per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante, ma a tutt'oggi non esiste una chiara prova di efficacia.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

In Italia il tumore del rene e delle vie urinarie si colloca al nono posto in termini di frequenza, con circa 13.500 nuovi casi attesi ogni anno, dei quali circa 9000 tra gli uomini (4% di tutti i tumori incidenti, esclusi gli epitelomi cutanei) e 4500 tra le donne (2%). Nella maggioranza (85% del totale) si tratta di tumori a carico del parenchima renale. L'incidenza aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade della vita quando la frequenza della malattia è di circa 1 nuovo caso ogni 500 donne. La prognosi per il tumore del rene è, in Italia, tra le più elevate dei Paesi europei. La sopravvivenza a 5 anni è stimata intorno al 70% e si ritiene che in Italia nel 2018 vi fossero oltre 44.000 donne con pregresso cancro del rene. Il tumore interessa prevalentemente donne in età avanzata e la terapia chirurgica non influisce sulla comparsa della menopausa.

TOS E RISCHIO CARCINOMA DEL RENE

Gli estrogeni non sembrano giocare un ruolo favorente la genesi del carcinoma renale. Al contrario, l'evidenza che l'isterectomia ne aumenta il rischio porta a ipotizzare un ruolo protettivo. In vitro, in colture di cellule di carcinoma renale, l'estradiolo (E2) induce apoptosi con un effetto mediato dai recettori per gli estrogeni (ER) [3,4]. Alcuni importanti studi che hanno valutato il rischio di neoplasia renale in donne utenti di TOS – due studi di coorte statunitensi e uno studio caso-controllo italiano [5,6] – negano un aumentato rischio nelle utenti di TOS.

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CARCINOMA DEL RENE

Per quanto attiene la somministrazione di TOS in donne con pregresso carcinoma renale, non esistono al momento dati in letteratura.

RACCOMANDAZIONI

In base ai dati di laboratorio che negano un ruolo degli estrogeni nel promuovere la neoplasia, e considerata l'assenza di un aumento del rischio nelle utenti, le pazienti con pregresso carcinoma renale possono usare la TOS.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM. Linee guida. Tumori del rene. 2018.
2. Ionta MT. I tumori del rene. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:80-81
3. Forsgren C, Altman D. Long-term effects of hysterectomy: a focus on the aging patient. *Aging Health* 2013;9:179-87.
4. Chen K-C, Lin C-M, Huang C-J, et al. Dual Roles of 17- β Estradiol in Estrogen Receptor-dependent Growth Inhibition in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Genom Proteom* 2016;13:219-30.
5. Karami S, Daugherty SE, Schonfeld SJ, et al. Reproductive Factors and Kidney Cancer Risk in 2 US Cohort Studies, 1993–2010. *Am J Epidemiol* 2013;177:1368-77.
6. Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, et al. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2008;123:2213-6.

CARCINOMA DELLA TIROIDE

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il tumore tiroideo è più frequente nel sesso femminile. L'incidenza di cancro tiroideo differenziato aumenta nella popolazione oltre i 55 anni di età, mentre il tumore anaplastico aumenta dopo i 65 anni. È stata riportata un'alterata espressione recettoriale nel cancro tiroideo [1,2]. Tra le forme differenziate, solo per il carcinoma papillare si è registrato un progressivo incremento di incidenza, mentre le altre istologie più rare, come il carcinoma follicolare, non seguono il trend di incidenza del carcinoma papillare. Per tutte le istologie, l'intervento chirurgico ha un ruolo fondamentale nel percorso di cura. Nei carcinomi differenziati, l'emitiroidectomia o la tiroidectomia totale, seguita da radioterapia metabolica nei casi ad alto rischio, rimane la terapia standard [3].

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Incidenza: nel 2022 sono state stimate circa 12.200 nuove diagnosi (uomini 3500; donne 8700). *Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi:* 92% uomini e 96% donne. *Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi:* 97% negli uomini e 99% nelle donne. *Prevalenza:* 212.900 le persone viventi in Italia dopo diagnosi di tumore tiroideo (uomini 46.000; donne 166.900) [3].

TOS E RISCHIO CARCINOMA DELLA TIROIDE

Vari studi epidemiologici sono stati effettuati, ma non è stata riportata evidenza di associazione tra TOS e cancro tiroideo differenziato [4].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO CARCINOMA DELLA TIROIDE

Non vi sono dati per controindicare la TOS nelle pazienti con pregresso carcinoma tiroideo.

RACCOMANDAZIONI

La TOS è considerata neutrale nei confronti del carcinoma tiroideo [5].

BIBLIOGRAFIA

1. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, et al. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2016;5:224-30.
2. Rubio GA, Catanuto P, Glassberg MK, et al. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery* 2018;163:143-9.
3. Locati LD, Berbaro G. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:85.
4. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, et al. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:111.
5. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res* 2020;26:63-78.

TUMORI DELL'APPARATO LINFOEMATOPOIETICO

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

I tumori dell'apparato linfoematopoietico sono un gruppo eterogeneo di malattie che si sviluppano a partire da un precursore cellulare della linea mieloide o linfoide e includono:

- linfomi di Hodgkin (Hodgkin Lymphomas, HL) e non-Hodgkin (Non-Hodgkin Lymphomas, NHL);
- leucemia acuta o cronica della linea linfoide o mieloide.

La prevalenza di questo tipo di tumori in età fertile rende fondamentale la valutazione del rischio/beneficio dell'utilizzo della TOS in relazione alle potenziali sequele a lungo termine dovute alla menopausa iatrogena come possibile esito delle terapie.

LINFOMI DI HODGKIN

Sono tumori del sistema immunitario caratterizzati da un primo picco di incidenza attorno ai 30 anni e da un secondo picco attorno ai 70 anni [1]. Sono la neoplasia più frequente nella fascia 20-30 anni. La malattia si presenta generalmente con l'ingrossamento dei linfonodi del collo e del torace, ma in circa la metà dei casi lo stadio è avanzato, con il possibile coinvolgimento di organi extranodali quali polmone, milza, scheletro. Tra i fattori di rischio si stima che l'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) abbia un ruolo nella genesi di un terzo circa dei casi.

Non esistono programmi di prevenzione primaria e secondaria. La terapia si basa su schemi poli-chemioterapici, associati a trattamento radioterapico in combinazione alla chemioterapia negli stadi localizzati o come terapia di consolidamento nei casi con risposta incompleta dopo chemioterapia. Per i pazienti con malattia resistente o recidiva alla terapia di prima linea è previsto l'uso di

terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe (autotrapianto di midollo). Grazie all'efficacia dei trattamenti disponibili, per l'HL sono documentate un'ottima sopravvivenza e un'elevata prevalenza, pari a oltre 70.000 soggetti viventi con pregressa diagnosi.

Sono in corso numerosi studi clinici per testare la possibilità di giungere in tempi brevi alla riduzione dell'indicazione a trattamenti chemioterapici per i giovani pazienti. Per la maggior parte dei pazienti che guariscono con una prima linea di terapia convenzionale il principale obiettivo è personalizzare la cura per evitare effetti tardivi che limitano la qualità di vita. Nel paziente anziano, con patologie preesistenti e minore tollerabilità a trattamenti chemioterapici completi, la terapia è efficace in una percentuale minore di casi, pari a circa il 50% dei pazienti con età >60 anni. In questo gruppo di pazienti la disponibilità di farmaci caratterizzati da migliore profilo di sicurezza e migliore gestione del soggetto fragile offre importanti prospettive di miglioramento.

Linfomi non-Hodgkin

Sono un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti di tipo B o T [2]. La più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità descrive oltre 60 tipi di NHL. Sono patologie dell'età medio-avanzata, con incidenza simile tra genere maschile e femminile. Sono noti molti fattori di rischio, quali l'esposizione ad agenti infettivi (EBV, HIV, *Helicobacter pylori*), stati di immunodepressione secondaria a patologie autoimmuni o indotti da farmaci, ed esposizione a sostanze tossiche (per es., pesticidi e derivati del benzene).

Non esistono programmi di prevenzione primaria o secondaria e, in genere, il riscontro della malattia avviene in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti. Come tutte le neoplasie ematologiche, sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento prevede l'uso di chemioterapia associata o meno all'immunoterapia e, in alcuni casi, a radioterapia. Grazie alla elevata chemo- e radiosensibilità sono tra le neoplasie più curabili, come confermato dalla sopravvivenza netta a 5 anni pari al 67% per gli uomini e al 70% per le donne. Nell'analisi della sopravvivenza esiste, tuttavia, notevole variabilità di andamento clinico, con sopravvivenze a 5 anni >90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, ma con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive, come i più rari linfomi a cellule T. La prevalenza mostra un incremento annuale dell'8% circa, grazie alla stabilità dell'incidenza e al miglioramento della sopravvivenza, deter-

minata dalle innovazioni terapeutiche che vedono quale realtà terapeutica l'uso delle terapie cellulari e, in particolare, dei trattamenti con linfociti T ingegnerizzati, a cui si aggiunge lo sviluppo di nuovi immunoterapici. Recenti valutazioni molecolari identificano cluster molecolari capaci di offrire farmaci a bersaglio molecolare nella logica della medicina di precisione.

LEUCEMIE

Il termine leucemia si riferisce a una serie di malattie neoplastiche originanti dai globuli bianchi più immaturi [3]. Si sviluppano nel midollo osseo e producono un elevato numero di cellule, denominate blasti, che con la loro notevole crescita ostacolano la produzione degli elementi cellulari normali (globuli bianchi, piastrine e globuli rossi), dando origine alle manifestazioni cliniche della malattia: infezioni, sanguinamenti e sintomi da anemia.

Le leucemie possono essere classificate in acute e croniche, in base all'andamento clinico più o meno aggressivo, e in mieloidi o linfatiche, in base alla cellula clonale di origine. Le leucemie acute sono malattie con prognosi severa e andamento rapido: includono la leucemia mieloide acuta (LMA) e la leucemia linfatica acuta (LLA). Tali patologie prevedono l'uso di chemioterapia ad alte dosi e l'opzione trapiantologica. La LMA è caratterizzata da decorso molto rapido e prognosi infausta. L'incidenza è stimata intorno a 3,5 casi/100.000 individui/anno. La sua frequenza aumenta con l'età avanzata, tanto da rappresentare la quasi totalità delle leucemie acute dell'anziano. La LLA, al contrario, rappresenta l'80% delle leucemie nei bambini e nei giovani sotto i 15 anni, è meno frequente nell'adulto e rappresenta solo il 20% delle leucemie in età avanzata. L'età di insorgenza influenza fortemente la prognosi, maggiormente favorevole in età pediatrica. La cellula di origine di questa malattia può essere il linfocita B, nell'80% dei casi, o il linfocita T, nel restante 20%.

Le leucemie croniche sono neoplasie caratterizzate da un andamento clinico lento e progressivo che consente l'uso di trattamenti farmacologici volti a controllare la malattia senza necessariamente eradicarla. Tali neoplasie sono meglio definite sindromi mieloproliferative e includono la leucemia mieloide cronica (LMC), la policitemia vera, la trombocitemia essenziale e la mielofibrosi. La LMC rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia e ha un'incidenza di 1-2 casi/100.000 individui/anno. La prognosi è radicalmente migliorata grazie alla terapia con gli inibitori della tirosin-kinasi, terapia molecolare capace di bloccare la proliferazione delle cellule leucemiche.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Linfomi di Hodgkin

Complessivamente il tasso di incidenza nei Paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si attesta a 3-4 casi/100.000 abitanti/anno con un lieve eccesso di casi nei soggetti di sesso maschile. Nel 2020 sono state stimate circa 2150 nuove diagnosi (uomini 1220; donne 930). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'85% negli uomini e dell'87% nelle donne e la probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è pari al 91% negli uomini e al 92% nelle donne. In merito alla prevalenza, sono 67.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di HL.

Linfomi non-Hodgkin

Nel 2022 sono state stimate circa 14.400 nuove diagnosi (uomini 8100; donne 6300). Non sono disponibili i dati sulla mortalità. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 67% negli uomini e del 70% nelle donne. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è dell'83% negli uomini e dell'85% nelle donne. I dati di prevalenza indicano 156.400 persone viventi in Italia dopo una diagnosi di NHL (uomini 82.800; donne 73.600).

Leucemie

Nel 2022 l'incidenza delle leucemie è stata pari a 9600 nuove diagnosi (uomini 5300; donne 4300). Nel 2021 sono stati stimati 6300 decessi per leucemia (uomini 3500; donne 2800). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 48% negli uomini e del 47% nelle donne. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 67% negli uomini e del 66% nelle donne. I dati di prevalenza riportano 85.000 persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (uomini 45.900; donne 39.100).

TOS E RISCHIO TUMORI DELL'APPARATO LINFOEMATOPOIETICO

Gli effetti positivi degli estrogeni sulle cellule del sistema emopoietico sono stati ampiamente dimostrati con meccanismi molteplici. Gli estrogeni riducono la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza dei precursori della linea cellulare B attraverso il decremento della interleuchina-6 (IL-6), aumentando il tempo libero da recidiva e la sopravvivenza globale nelle pazienti con linfoma a cellule diffuse. Le cellule mieloidi leucemiche esprimono i recettori per gli estrogeni (ER) e la loro metilazione è correlata alla sopravvivenza. È noto che questo è un fattore prognostico

positivo nei pazienti adulti con leucemia acuta della linea mieloide. L'attivazione degli ER β ha mostrato di inibire la crescita delle cellule dei linfomi e questo potrebbe essere uno dei meccanismi alla base della differente incidenza della malattia nei due sessi. La gravidanza è risultata protettiva nei confronti dello sviluppo dell'HL. La TOS riduce il rischio di NHL a cellule B nelle pazienti in postmenopausa [4,5].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO TUMORE DELL'APPARATO LINFOEMATOPOIETICO

Tutte le pazienti giovani in età fertile, indipendentemente dal tipo di tumore dell'apparato linfematopoietico, devono essere informate dei rischi di infertilità connessi alla chemioterapia e della necessità di evitare una gravidanza nel periodo del trattamento e per almeno nei due anni successivi. Devono essere quindi proposti percorsi individualizzati per la prevenzione dell'infertilità valutando l'assunzione di estroprogestinico, analoghi del GnRH o criopreservazione di ovociti/tessuto ovarico. Gli studi condotti con l'obiettivo di valutare l'interferenza della TOS sull'andamento della malattia non riportano un aumento del rischio di recidive né tanto meno della mortalità [4-6].

RACCOMANDAZIONI

La TOS è fortemente raccomandata per queste giovani donne con l'obiettivo di prevenire gli effetti avversi a breve, medio e lungo termine della deprivazione estrogenica.

BIBLIOGRAFIA

1. Luminari S. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:86-87.
2. Luminari S, Penna D. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:87-89.
3. Penna D, Luminari S. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia editore. 2022:89-90.
4. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. Pathology & Oncology Research 2020;26:63-78.
5. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017;24:728-53.
6. Yang X, Wang C, He X, et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. Climacteric 2017;20:268-73.

MELANOMA

BREVE DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il melanoma maligno (MM) è uno dei tumori più aggressivi [1]. Nei soggetti di sesso maschile generalmente tende a metastatizzare più precocemente. Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi. Il più importante fattore di rischio ambientale è l'esposizione ai raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale). Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma ricordiamo i lettini abbronzanti: diversi studi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

La chirurgia è il trattamento d'elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con positività al linfonodo sentinella (tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma >0,8 mm di spessore). Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici e bersaglio specifici sulle mutazioni geniche, l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione di mutazioni geniche. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione del gene BRAF. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose, con una frequenza dell'1-2%). Grazie all'immunoterapia e alla terapia bersaglio-specifica circa il 50% dei pazienti con malattia

metastatica può ottenere un beneficio a lungo termine. Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi farmaci innovativi. La chemioterapia trova indicazione oggi in casi in cui l'immunoterapia e la terapia bersaglio sono risultate inefficaci.

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Si tratta di uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni [2]. Nel 2022 sono state stimate circa 12.700 nuove diagnosi di melanoma cutaneo (uomini 7000; donne 5700). Le stime della mortalità per il 2022 non sono disponibili. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'88% negli uomini e del 91% nelle donne. La probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 91% negli uomini e del 93% nelle donne. Per quanto riguarda la prevalenza, sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma cutaneo (uomini 80.100; donne 89.800). In Italia, imatinib (un inibitore di cKIT) è stato approvato con Determina AIFA del 5 luglio 2017 per i melanomi metastatici inoperabili con cKIT mutato, non trattabili o in progressione a immunoterapia.

TOS E RISCHIO DI MELANOMA

La risposta delle cellule di melanoma agli ormoni femminili risulta non univoca in base ai dati disponibili in letteratura: alcuni studi riportano una protezione da parte degli estrogeni [2], mentre altri suggeriscono che la terapia con soli estrogeni (ERT) aumenti il rischio di melanoma, al contrario della TOS combinata con estrogeni e progestinici [3].

TOS IN DONNE CON PREGRESSO MELANOMA

Nei melanomi localizzati la TOS deve essere considerata in modo differente rispetto alle forme metastatizzate.

Nei melanomi non metastatizzati la TOS potrebbe essere vantaggiosa e non dovrebbe comportare effetti avversi. Infatti, in caso di melanoma ai primi stadi (stadi 1 e 2) non è stato riportato un aumento dei casi in corso di TOS [4], che quindi potrebbe essere utilizzata, valutando su base individuale. Nel caso di melanomi in stadi avanzati, mancano dati di sicurezza sull'impatto della TOS.

RACCOMANDAZIONI

Non esistono controindicazioni per donne con melanoma ai primi stadi. Negli stadi più avanzati la TOS è controindicata.

BIBLIOGRAFIA

1. Ascierto PA. I numeri del cancro in Italia 2022. Intermedia Editore. 2022:63-65.
2. De Giorgi V, Gori A, Savarese I, et al. Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:1191-7.
3. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer* 2017;141:1763-70.
4. MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004;90:770-2.