

7

## Rischio oncologico



## 7.1 Alcuni dati epidemiologici

Ogni anno migliaia di donne vengono trattate per una neoplasia, la maggior parte di queste in età menopausale.

Il **cancro della mammella** è il tumore più frequente nelle donne dei paesi occidentali, per le quali il rischio di ammalarsi nel corso della vita giunge fino al 10% (una donna su cento si ammala entro i 45 anni, due su cento entro i 50 anni, e altre 7-8 fra i 50 e gli 80 anni).

I fattori etiopatogenetici sono noti solo in parte. I principali fattori di rischio dipendono dalla *vita riproduttiva* (una certa protezione è conferita da una gravidanza precoce, prima dei 30 anni, e dall'allattamento al seno), dalla *costituzione ormonale* (le donne che hanno le prime mestruazioni molto presto, che vanno in menopausa tardi, e con livelli plasmatici di ormoni sessuali piuttosto alti si ammalano di più), dalla *dieta abituale* e dallo *stato nutrizionale* (chi ha una dieta ricca di grassi e di prodotti animali, chi aumenta più di peso in età adulta e chi ha una vita molto sedentaria si ammala di più), *dall'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti* (incluse le radiazioni a scopo diagnostico o terapeutico) in età infantile o adolescenziale, dall'uso prolungato della *terapia ormonale con estrogeni e progestinici* in menopausa (HRT).

Nei paesi occidentali, per una donna il rischio di ammalarsi di cancro della mammella nel corso della vita giunge fino al 10%

Il **carcinoma dell'endometrio** rappresenta nel mondo il secondo tumore femminile con 150.000 nuovi casi ogni anno, preceduto solo dal carcinoma della mammella. I Paesi più colpiti sono quelli del Nord America ed alcuni Europei (Germania, Svizzera, Regno Unito) mentre i Paesi in via di sviluppo ed il Giappone presentano un'incidenza 5 volte inferiore. In Italia l'incidenza dell'adenocarcinoma dell'endometrio è del 5-6% dei tumori femminili con una incidenza di circa 4.000 nuovi casi/anno.

Circa l'1-3% delle donne che raggiungono la menopausa possono essere colpite da tale neoplasia endometriale entro i 75 anni.

L'inizio precoce dei flussi mestruali e/o la menopausa tardiva pare aumentare il rischio di sviluppo di tale neoplasia. Altri fattori di

rischio sono la nulliparità o l'infertilità, che hanno in comune la maggiore esposizione agli estrogeni circolanti, così come la policontraccettivi ovarica. Anche la terapia ormonale sostitutiva con soli estrogeni in donne in menopausa con utero rappresenta un fattore di rischio.

Il **carcinoma ovarico** rappresenta la principale causa di morte nell'ambito della patologia maligna ginecologica e la settima causa di morte per cancro nella popolazione femminile, responsabile del

La probabilità di sviluppare un carcinoma ovarico nel corso della vita è dell'1.4%

5% di tutte le morti per tumore. L'incidenza più elevata viene riportata nell'Europa nord occidentale e nel nord America e la minore in America latina, Asia ed Africa. Negli Stati Uniti la probabilità di sviluppare un carcinoma ovarico nel corso della vita di una donna è dell' 1.4%, pari a 1 donna su 70.

La neoplasia ovarica colpisce generalmente in età peri e postmenopausale, con un massimo di incidenza intorno ai 60-70 anni ed un'età media alla diagnosi di 63 anni. La maggior parte di questi tumori originano dall'epitelio celomatico, mentre nelle bambine e nelle donne di età inferiore a 20 anni il 40-60 % delle neoplasie ovariche sono di origine germinale.

La maggior parte dei tumori ovarici vengono diagnosticati in una fase avanzata di malattia (stadio III o IV), mentre gli stadi più precoci si riscontrano di solito accidentalmente e rappresentano soltanto il 10% di tutti i tumori ovarici.

La parità e l'uso di contraccettivi orali (CO) costituiscono un fattore di protezione per il carcinoma ovarico. Migliori condizioni socioeconomiche ed un più alto apporto nutritivo si correlano invece con un maggior rischio di neoplasia.

L'ipotesi eziologica dell'ovulazione incessante spiegherebbe il diminuito rischio connesso all'uso di CO e alle gravidanze ripetute. Secondo questa ipotesi l'epitelio celomatico subirebbe ad ogni ovulazione dei microtraumi che contribuirebbero allo sviluppo della malattia. Altre ipotesi sottolineano il ruolo di un aumento dei tassi di gonadotropine circolanti in menopausa oppure il trasporto retrogrado con il sangue attraverso le tube di carcinogeni. Infine recenti studi hanno evidenziato un'origine genetica nel 5-13% dei tumori ovarici; infatti la

storia familiare positiva determina un aumento di rischio di 3.6 volte.

Il **carcinoma del colon-retto** è la più frequente neoplasia fra i non fumatori di entrambi i sessi nei paesi occidentali ed è la terza causa di morte negli Stati Uniti, subito dopo il carcinoma del polmone e della mammella.

Nel 1994 si stima che siano stati diagnosticati 194.000 nuovi casi di questo tumore e che 56.000 persone solo negli USA siano morte per questa malattia. Un individuo ha circa 1 probabilità su 20 di sviluppare un carcinoma del colon nel corso della vita.

Nel corso della vita la possibilità di sviluppare un carcinoma del colon è di 1 su 20.

La malattia è caratteristica dell'età matura e solo il 3% dei tumori dell'intestino viene diagnosticato in persone al di sotto dei 40 anni. Quando la diagnosi viene effettuata precocemente i tassi di sopravvivenza sono molto buoni, intorno al 90% dopo 5 anni, mentre quando vi è già disseminazione a distanza della malattia il tasso di sopravvivenza a 5 anni scende al 7%.

Il cancro del colon non è associato con la menopausa ed i principali fattori di rischio sono un'elevata assunzione di grassi con la dieta e l'ereditarietà; anche un'eccessiva assunzione di alcool, la sedentarietà e l'obesità sono associati ad un rischio maggiore di sviluppare questo tumore.

Nel corso degli ultimi 20 anni i tassi di mortalità per carcinoma dell'intestino sono scesi in molti paesi, sia per l'adozione di una nutrizione più corretta, sia grazie alla diagnosi precoce di polipi precancerosi. La riduzione è particolarmente evidente fra le donne ed è stato ipotizzato che l'uso di estrogeni in menopausa abbia giocato un ruolo in questo comportamento, con molteplici meccanismi, fra i quali un'azione antiproliferativa diretta sulla mucosa del colon ed una modificazione della secrezione degli acidi biliari.

## 7.2 Terapia ormonale sostitutiva e cancro della mammella

La meta-analisi di 51 studi epidemiologici che includevano 52705 individui con tumore alla mammella e 108411 donne di controllo

rappresentanti il 90% della evidenza mondiale (1), (**Livello III**) ha dimostrato un aumento del rischio di tumore della mammella (RR=1.14, SE=0.03, p=.00001) in donne che avevano fatto uso di HRT. Il rischio aumentava all'aumentare della durata dell'assunzione della terapia (RR=1.35, 95% CI =1.21-1.49 dopo una media di 11 anni), e diminuiva progressivamente dopo la cessazione dell'HRT, con scomparsa del rischio aumentato dopo 5 anni dalla cessazione.

L'aumento annuale del rischio dato dalla HRT (2.3% per anno, 95%CI, 1.1%-3.6%) è risultato paragonabile a quello associato ad

L'aumento annuale del rischio dovuto all'HRT è paragonabile a quello associato ad ogni anno di ritardo della menopausa.

ogni anno di ritardo della menopausa (pari a 2.8%, 95% CI, 2.1%-3.4%), sostenendo fortemente l'ipotesi che il mantenimento di livelli di ormoni paragonabili all'età riproduttiva può essere la causa dell'aumento di rischio riportato nelle donne che utilizzano HRT.

È anche importante notare che l'aumento di rischio di tumore alla mammella per le donne che fanno uso di HRT è più elevato per coloro che hanno un indice di massa corporea normale, cioè <25 Kg/m<sup>2</sup>.

Nella meta-analisi mondiale circa l'80% delle donne analizzate aveva fatto uso di soli estrogeni, mentre le informazioni disponibili sul tipo di ormoni, la dose e la via di somministrazione erano molto limitate. Tuttavia risultava già evidente che l'aggiunta dei progestinici si associava ad un RR maggiore rispetto all'utilizzo dei soli estrogeni. Il RR era 1.15 (SE, 0.19) e 1.53 (SE, 0.33) in coloro che assumevano EPT (Estrogen-Progestogen Therapy) rispettivamente da meno di 5 anni e da più di 5 anni, in confronto ad un RR di 0.99 (SE, 0.08) e 1.34 (SE, 0.09) per chi assumeva solo estrogeni (ET = Estrogen Therapy).

Infine, in donne che avevano fatto uso di HRT, i tumori tendevano ad essere meno avanzati rispetto ai tumori occorsi nelle non utilizzatrici di HRT, effetto probabilmente dovuto ad una modulazione biologica diretta sul tumore mammario da parte della HRT (2).

A questo riguardo, uno studio prospettico su 37105 partecipanti allo *Iowa Women Health Study* ha dimostrato che l'esposizione alla HRT era associata ad un rischio aumentato di tumori alla mammella

con isotipo favorevole, mentre non ha dimostrato nessuna associazione significativa con tumori invasivi duttali o lobulari né con carcinomi in situ (3) **(Livello III)**. Queste osservazioni non sono tuttavia state confermate in altri studi (4). Di rilievo è anche la tendenza ad una più prolungata sopravvivenza dopo tumore alla mammella nelle donne che hanno fatto uso di HRT rispetto a quelle che non ne hanno mai fatto uso (5) **(Livello IV)**. I dati del *Nurses' Health Study* (6) hanno mostrato un moderato aumento del rischio di morte per tumore alla mammella nelle donne in menopausa che stavano assumendo estrogeni orali o che ne avevano fatto uso in precedenza per 10 anni o più. Un recente aggiornamento della coorte ha mostrato che l'aggiunta dei progestinici è associata ad un aumento del rischio annuale di incidenza pari al 9% (SE, 2.5) rispetto al 3.3% (SE, 0.84) con l'uso dei soli estrogeni (7). Allo stesso modo, una recente analisi condotta dal *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP) su 2082 casi di tumore invasivo alla mammella ha mostrato che l'EPT è associata ad un maggiore aumento del rischio di tumore alla mammella rispetto all'ET (8% per anno, 95% CI, 2%-16% rispetto a 1%, 95%CI, 0.2%-3% per ogni anno di solo estrogeno) (4) **(Livello III)**. È importante sottolineare che l'aumento del rischio riguarda solo le donne che fanno attualmente uso di HRT o che l'hanno sospesa entro 5 anni ed è direttamente correlato alla durata dell'assunzione. Anche in uno studio svedese si è osservato un maggiore rischio (pari al 70%) con l'EPT nelle donne in trattamento o che avevano terminato l'assunzione nei 6 anni precedenti, mentre non si rilevava nessun aumento del rischio con l'assunzione di ET (8).

Uno studio caso controllo su 1897 casi e 1637 controlli recentemente condotto in California ha mostrato che l'EPT era associata ad un maggiore rischio di tumore alla mammella rispetto all'ET (9) **(Livello IV)**. L'Odds Ratio per un trattamento di 5 anni con HRT era 1.1 (95%CI, 1.02-1.18). Il rischio era maggiore per le donne che assumevano EPT (OR, 1.24, 95%CI, 1.07-1.45) rispetto a coloro che assumevano ET (OR, 1.06, 95%CI, 0.97-1.15). In particolare lo schema di assun-

L'aggiunta del progestinico non solo non riduce il rischio di tumore alla mammella ma probabilmente lo aumenta rispetto al solo estrogeno.

zione sequenziale (con il progestinico per 10 o più giorni al mese) era associato ad un maggiore rischio (OR, 1.38, 95%CI, 1.13-1.68) rispetto allo schema combinato continuo, in cui l'OR era 1.09 (95%CI, 0.88-1.35), anche se l'associazione non è risultata statisticamente significativa. Questi dati non sono stati confermati nella coorte svedese dove la EPT con schema combinato continuo era associata ad un maggiore rischio rispetto allo EPT sequenziale (8). Queste discrepanze possono essere causate in parte dalle differenze tra l'uso dei progestinici derivati dal progesterone più frequenti negli USA e i progestinici derivati dal testosterone più utilizzati in Svezia. Il rischio addizionale dato dall'uso del progestinico è ulteriormente supportato dal grande aumento della densità mammografica (10) e della proliferazione del tessuto mammario normale (11) rispetto all'uso del solo estrogeno. Qualunque sia il meccanismo coinvolto, questi studi forniscono l'evidenza che l'aggiunta del progestinico non solo non riduce il rischio di tumore alla mammella ma probabilmente lo aumenta rispetto al solo estrogeno (12).

Il trial clinico della *Women's Health Initiative* (13) (**Livello II**) ha recentemente provato che l'utilizzo di EPT secondo lo schema combinato continuo di estrogeni equini coniugati (ECE) orali (0.625 mg die) e medrossiprogesterone acetato (MAP) (2.5 mg die) aumenta significativamente il rischio di tumori mammari invasivi. Un totale di 16608 donne di età compresa tra 50 e 79 anni con utero intatto sono state reclutate in 40 centri clinici americani dal 1993 al 1998 in un trial randomizzato in doppio cieco versus placebo. L'endpoint principale di efficacia dello studio era la malattia coronarica mentre il principale endpoint di tossicità era il cancro mammario. La durata prevista dello studio era 8.5 anni. L'aumento del rischio cumulativo di cancro mammario dopo una media di 5.2 anni è stato pari al 26% nel gruppo trattato con EPT rispetto al gruppo trattato con placebo (95%CI, 1.00-1.59). Questo rischio superava i limiti fissati all'inizio dello studio dal comitato di sicurezza e monitoraggio per la sospensione anticipata dello studio. Anche l'indice globale dei rischi e benefici orientava verso una

Il WHI ha provato che l'EPT combinata con ECE e MAP aumenta il rischio di tumori mammari.

sospensione dello studio per un eccesso dei rischi rispetto ai benefici.

L'eccesso di cancro mammario nel braccio trattato con EPT iniziava ad essere manifesto a partire dal 4° anno di trattamento (tabella 1), senza differenze in base alle tre diverse fasce di età (tabella 2). Va sottolineato che il rischio aumentato si è osservato esclusivamente nel gruppo di donne che già avevano fatto uso di HRT prima della randomizzazione (tabella 3). L'eccesso assoluto di cancro mammario con EPT rimane comunque piuttosto modesto, essendo pari a 8 casi su 10.000 anni persona. Inoltre la mortalità per carcinoma mammario, così come quella globale, non sono aumentate con l'uso di HRT orale combinata continua. Non sono ancora disponibili dati sui fattori prognostici e predittivi dei tumori mammari insorti, specie per quanto riguarda l'ormonodipendenza.

L'aumento del rischio cumulativo del cancro mammario dopo una media di 5,2 anni è risultato del 26% nel gruppo trattato con EPT rispetto al gruppo trattato con placebo

L'aumento assoluto del cancro mammario con EPT risulta pari a 8 casi su 10.000 donne/anno, (che si aggiungono ai 30 comunque presenti con placebo).

Nel braccio dello studio WHI condotto in donne isterectomizzate trattate con soli ECE il rischio di cancro della mammella, dopo una media di 6.8 anni, è risultato ridotto del 23% nel gruppo trattato con ET rispetto al gruppo placebo (7 casi in meno su 10.000 donne/anno nel gruppo trattato rispetto al placebo) (14). Questo risultato, sembra, da un lato confermare l'effetto peggiorativo dei progestinici sul rischio di cancro mammario suggerito dagli studi osservazionali, dall'altro rappresenta un dato nuovo rispetto agli stessi studi osservazionali che comunque avevano evidenziato un aumento di tale rischio anche con i soli estrogeni. Tuttavia l'effetto a lungo termine degli ECE sul rischio di cancro della mammella è ancora da chiarire.

Deve essere sottolineato che tutti i dati sopra riportati si riferiscono a studi in cui si assumevano estrogeni per via orale. Dato che l'utilizzo di terapia ormonale per via transdermica è piuttosto recente, si hanno scarsi dati epidemiologici riguardo l'associazione

Sono ancora scarsi i dati epidemiologici sulla terapia ormonale per via transdermica e il rischio di tumore della mammella.

con il rischio di tumore alla mammella, malgrado in alcuni Paesi l'utilizzo della via transdermica è molto frequente, fra cui l'Italia, dove circa il 50% delle confezioni vendute per HRT prevedono tale via di somministrazione. Nello studio italiano di prevenzione con tamoxifene in donne isterectomizzate (15), in cui circa 1600 partecipanti hanno fatto uso di ormoni, circa l'85% ha utilizzato estrogeni per via transdermica. Il tasso annuale (x1000) di tumori alla mammella nel gruppo ET e placebo ad un tempo mediano di 81 mesi è risultato essere 2.3, 3.4 e 4.7 rispettivamente nelle "never users" ossia donne che non ne hanno mai fatto uso, "intermittent users" and "always ET users" ossia in donne che ne hanno fatto uso intermittente e continuo.

**Tab. 1 – Numero e percentuale di tumori mammari nello studio WHI**

<b>Rischi</b>	<b>E+P</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rapporto</b>
<b>Anno 1</b>	<b>11 (0.13%)</b>	<b>17 (0.21%)</b>	<b>0.62</b>
<b>Anno 2</b>	<b>26 (0.31%)</b>	<b>30 (0.38%)</b>	<b>0.83</b>
<b>Anno 3</b>	<b>28 (0.34%)</b>	<b>23 (0.29%)</b>	<b>1.16</b>
<b>Anno 4</b>	<b>40 (0.50%)</b>	<b>22 (0.29%)</b>	<b>1.73</b>
<b>Anno 5</b>	<b>34 (0.57%)</b>	<b>12 (0.22%)</b>	<b>2.64</b>
<b>Anno 6</b>	<b>27 (0.53%)</b>	<b>20 (0.47%)</b>	<b>1.12</b>
<b>Z per trattamento 2.56</b>			

**Tab. 2 – Numero di tumori mammari (% annuale) per gruppi di età nello studio WHI**

<b>Età</b>	<b>E+P</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ratio</b>
<b>50-59</b>	<b>45 (0.29%)</b>	<b>34 (0.24%)</b>	<b>1.23</b>
<b>60-69</b>	<b>81 (0.41%)</b>	<b>62 (0.34%)</b>	<b>1.22</b>
<b>70-79</b>	<b>40 (0.45%)</b>	<b>28 (0.29%)</b>	<b>1.42</b>

**Tab. 3 – Numero dei tumori mammari (% annuale)  
per l'uso di HRT precedente alla randomizzazione a WHI**

<b>Anni di uso precedente</b>	<b>E+P</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rapporto rischi</b>	<b>95% CI</b>
<b>Mai</b>	<b>114 (0.35%)</b>	<b>102 (0.33%)</b>	<b>1.06</b>	<b>(0.81-1.38)</b>
<b>&lt; 5</b>	<b>32 (0.39%)</b>	<b>15 (0.20%)</b>	<b>2.13</b>	<b>(1.15-3.94)</b>
<b>5 - &lt; 10</b>	<b>11 (0.49%)</b>	<b>2 (0.11%)</b>	<b>4.61</b>	<b>(1.01-21.02)</b>
<b>≥ 10</b>	<b>9 (0.69%)</b>	<b>5 (0.40%)</b>	<b>1.81</b>	<b>(0.60-5.43)</b>
<b>Test per trattamento, p=0.03</b>				

**Terapia ormonale sostitutiva e cancro della mammella  
Tabella riassuntiva**

	<b>Livelli di evidenza</b>
<b>HRT* determina un aumento del rischio di tumore mammario</b>	<b>II</b>
<b>HRT determina un aumento del rischio di tumore mammario con isotipo favorevole</b>	<b>III</b>
<b>L'aggiunta di alcuni progestinici sembra aumentare il rischio di tumore mammario rispetto all'uso di soli estrogeni</b>	<b>IV</b>

\* Con HRT si intende genericamente terapia con soli estrogeni (ET) o con estrogeni e progestinici (EPT).

## 7.3 Terapia ormonale sostitutiva e neoplasie endometriali

La somministrazione di *estrogeni non associati a progestinici* determina un significativo incremento del rischio di adenocarcinoma

*Gli estrogeni non associati ai progestinici aumentano il rischio di adenocarcinoma endometriale; i soli estrogeni andrebbero quindi riservati a donne isterectomizzate.*

endometriale; tale regime terapeutico andrebbe quindi riservato ai soli soggetti isterectomizzati (16-18). **(Livello II)**

Il rischio relativo sembra aumentare progressivamente, risultando quasi triplicato dopo cinque anni di utilizzo e decuplicato dopo dieci anni. Il rischio non sembra essere minore in caso di somministrazione discontinua (3 settimane al mese) e sembra evidente anche in caso di utilizzo di bassi dosaggi estrogenici (0.3 mg/die di ECE o dosi bioequivalenti di altre molecole). Nota importante l'aumento del rischio persiste, riducendosi progressivamente, per almeno 5 anni dopo la sospensione del trattamento, ed è necessario tenere conto di questo dato nella sorveglianza clinica di queste pazienti (16-18). **(Livello II)**

*L'associazione di un progestinico a dosi adeguate* (MAP 5-10 mg/die per 12 giorni / ciclo o dosi / tempi bio-equivalenti di altre

*L'associazione di un progestinico a dosi adeguate riduce in modo sostanziale questo rischio.*

molecole progestiniche nel caso di uno schema sequenziale; 2,5 mg/die o dosi bio-equivalenti di altre molecole progestiniche nel caso di uno schema combinato, in associazione a dosi estrogeniche pari a 0,625 mg/die di

ECE o dosi bioequivalenti di altre molecole) riduce in modo sostanziale questo rischio (16, 19-21). **(Livello II)**

La riduzione del rischio di iperplasia e cancro endometriale rappresenta il motivo fondamentale per il quale un progestinico viene associato alla supplementazione estrogenica. **(Forza Raccomandazione A)**

Nessun regime progestinico tuttavia si è dimostrato in grado di annullare il rischio endometriale ed è anche possibile che il rischio resti in ogni caso superiore a quello della popolazione non trattata, in particolare per trattamenti di durata superiore ai 5 anni (17, 18, 22).

Il monitoraggio della risposta endometriale in corso di HRT rientra quindi fra i compiti fondamentali della assistenza clinica (**Forza Raccomandazione B**), anche se i dati recentemente pubblicati dello *Women's Health Initiative*, unico studio prospettico di ampio respiro in cui il rischio endometriale sia stato sistematicamente indagato, sembrano rassicuranti e dimostrano, per i regimi combinati continui, un sostanziale effetto protettivo (13). (**Livello II**)

Qualsiasi schema terapeutico che non impieghi una associazione progestinica secondo le dosi ed i tempi sopra descritti andrebbe considerato sperimentale ed utilizzato unicamente da operatori esperti con un attento monitoraggio della risposta endometriale e con assunzione di responsabilità. In considerazione della bassa incidenza di adenocarcinoma endometriale in soggetti asintomatici in post-menopausa, non appare indicata l'esecuzione routinaria di una biopsia endometriale prima di iniziare una HRT. (**Forza Raccomandazione D**)

Qualsiasi schema terapeutico che non impieghi una associazione progestinica secondo le dosi ed i tempi sopra descritti andrebbe considerato sperimentale ed utilizzato unicamente da operatori esperti con un'attento monitoraggio della risposta endometriale e con assunzione di responsabilità

In corso di terapia dovrebbe essere considerata l'opportunità di prelievo biotico endometriale quando si presenti, in modo non occasionale, un sanguinamento uterino anomalo. (**Forza Raccomandazione B**)

Deve essere considerato anomalo un sanguinamento uterino che:

a) in corso di regime sequenziale si presenti più di 3 giorni prima o oltre i 7 giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose progestinica, duri più di 8 giorni o ecceda per quantità, una normale perdita mestruale;

b) in corso di regime combinato si presenti dopo il sesto mese di terapia.

L'esecuzione di un accertamento endometriale in caso di sanguinamento anomalo rappresenta a tutt'oggi la procedura di screening più comunemente utilizzata. È tuttavia importante tenere presente che l'efficacia e la precisione di tale procedura sono state, negli ultimi anni, ampiamente messe in dubbio e che l'assenza di perdite ano-

male in corso di HRT non può essere assunta a garanzia dell'assenza di patologia endometriale (23, 24). **(Livello V - Forza Raccomandazione C)**

L'isteroscopia con biopsia mirata rappresenta oggi la procedura di riferimento. **(Livello V - Forza Raccomandazione B)**

Le metodiche di prelievo "cieco" dell'endometrio come la dilatazione & curettage, l'aspirato endometriale o l'utilizzo dei moderni dispositivi monouso di prelievo endometriale (es. Pipelle), pur non consentendo di identificare con buona efficacia le lesioni focali, sono comunque considerate procedure accettabili **(Livello V - Forza Raccomandazione B)**

La valutazione della rima endometriale mediante ecografia transvaginale (eventualmente completata da sonoisterografia) si va oggi imponendo nella selezione delle pazienti da sottoporre a procedure a più elevata invasività (25-34). **(Livello III - Forza Raccomandazione B)**

<b>Terapia ormonale sostitutiva e neoplasie endometriali</b>		
<b>Tabella riassuntiva</b>		
	<b>Livelli di evidenza</b>	<b>Forza delle raccomandazioni</b>
<b>Soli estrogeni determinano un aumento del rischio di tumore dell'endometrio</b>	<b>II</b>	<b>E</b>
<b>L'associazione agli estrogeni di un progestinico a dosi adeguate riduce in modo sostanziale il rischio di tumore dell'endometrio</b>	<b>II</b>	<b>A</b>
<b>In corso di EPT andrebbe effettuata una biopsia endometriale in caso di sanguinamento anomalo</b>	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>L'isteroscopia con biopsia rappresenta la procedura di riferimento in caso di sanguinamento anomalo</b>	<b>V</b>	<b>B</b>
<b>L'ecografia transvaginale può essere utilizzata per selezionare pazienti candidate a procedure più invasive</b>	<b>III</b>	<b>B</b>

## 7.4 Terapia ormonale sostitutiva in donne con pregresso tumore ormono-dipendente (*mammella e endometrio*)

Molti tumori non hanno alcuna correlazione biologica con gli ormoni sessuali e quindi non vi è motivo per ritenere che in questi casi l'HRT non possa essere prescritta con le stesse indicazioni seguite per la popolazione generale.

I timori e le perplessità riguardano invece le neoplasie ormono-dipendenti, come il cancro della mammella e quello dell'endometrio.

Vi sono molti motivi per cui la HRT diventa importante per donne con pregresso tumore ormono-dipendente. Grazie ai progressi in campo diagnostico e terapeutico, molte donne trattate per un cancro guariscono o comunque hanno un lungo periodo di sopravvivenza dopo l'intervento primario. Per molte di queste pazienti le conseguenze a breve e lungo termine della carenza estrogenica e le possibili alternative terapeutiche sono quindi diventate rilevanti. Malgrado la maggior parte dei tumori maligni colpisca donne già in menopausa; tuttavia, anche la quota di donne ancora in età fertile al momento della diagnosi di cancro è rilevante. Il miglioramento della prognosi di tumore, in particolare per la mammella, è stato ottenuto anche grazie alla maggiore diffusione della chemioterapia adiuvante e/o dei trattamenti che inibiscono la funzionalità ovarica nelle pazienti più giovani. Tuttavia questi trattamenti causano una precoce deprivazione estrogenica, con tutte le sue conseguenze e possono influenzare direttamente e sfavorevolmente il rischio osteoporotico e cardiovascolare.

### 7.4.1 Endometrio

Il carcinoma dell'endometrio è la neoplasia estrogeno-dipendente per eccellenza; d'altra parte è anche il tumore femminile a miglior prognosi. Globalmente l'85% delle donne trattate per carcinoma dell'endometrio guarisce e potrebbe giovare dell'uso di una HRT.

L'effetto dell'HRT sul rischio di recidiva dopo chirurgia primaria per carcinoma dell'endometrio non è noto.

Inoltre il 25% di tutti i tumori dell'endometrio vengono diagnosticati in donne in premenopausa ed il 5% al di sotto dei 40 anni.

Riguardo all'uso dell'HRT in donne operate per carcinoma dell'endometrio il timore è che, anche dopo aver rimosso l'utero, gli estrogeni possano stimolare la crescita di foci occulti di cellule tumorali, favorendone le recidive.

L'effetto dell'HRT sul rischio di recidiva dopo chirurgia primaria per carcinoma dell'endometrio non è noto. Alcuni studi retrospettivi hanno evidenziato l'assenza di un effetto sfavorevole dell'HRT sulla prognosi di malattia (35-37). **(Livello III e IV)** Tuttavia questi studi includono per la maggior parte pazienti al I-II stadio di malattia e con linfonodi negativi, con un lungo intervallo di tempo fra l'inizio dell'HRT ed il trattamento primario e mancano di un gruppo di controllo. Un recente studio controllato che include 130 pazienti con carcinoma dell'endometrio confrontate con controlli di pari stadio di malattia mostra come le donne in HRT abbiano un intervallo libero da malattia significativamente più lungo ed una curva di sopravvivenza più favorevole ( $p < 0.006$ ) rispetto a quelle non trattate ( $p < 0.006$ ; 95% IC 71.0-91.4) (38). **(Livello III)**

La necessità di aggiungere all'estrogeno un progestinico non è stata chiarita. In tutti gli studi circa il 50 % delle pazienti aveva ricevuto anche un progestinico. Il progesterone inibisce l'effetto stimolatorio degli estrogeni sull'endometrio normale ed iperplastico, ma il trattamento adiuvante con progestinici dopo carcinoma dell'endometrio non si è dimostrato di alcuna efficacia. Per questo motivo il trial del GOG (*Gynecologic Oncology Group*) attualmente in corso per il trattamento dei disturbi menopausali in donne con cancro dell'endometrio prevede l'impiego dei soli estrogeni.

La necessità di aggiungere all'estrogeno un progestinico non è stata chiarita.

trattamento adiuvante con progestinici dopo carcinoma dell'endometrio non si è dimostrato di alcuna efficacia. Per questo motivo il trial del GOG (*Gynecologic Oncology Group*) attualmente in corso per il trattamento dei disturbi menopausali in donne con cancro dell'endometrio prevede l'impiego dei soli estrogeni.

Vi è carenza di studi clinici sul rischio effettivo di recidiva, quindi è necessario dare informazioni adeguate ai pazienti circa i rischi e le alternative dell'HRT.

Le raccomandazioni dell'American College of Obstetrics and Gynecology, pubblicate nel 2001, sottolineano la carenza di studi clinici e la necessità di discutere e di informare adeguatamente le pazienti prima di proporre una HRT, illustrando da un lato la probabilità di recidiva nel singolo caso, sulla base delle caratteristiche

anatomo-patologiche del tumore e dall'altro le alternative agli estrogeni, in particolare per la prevenzione dell'osteoporosi e delle patologie cardiovascolari (39). **Livello VI - Forza Raccomandazione B)**

### 7.4.2 Mammella

Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è considerato una controindicazione assoluta all'impiego di estrogeni, per il timore di attivare o accelerare la crescita di micrometastasi occulte o di favorire lo sviluppo di un secondo tumore. **(Forza Raccomandazione A)** Tuttavia una certa quota di pazienti trattate per questa neoplasia lamenta importanti sintomi menopausali, in particolare vampate di calore e sudorazione notturna, accentuate dall'utilizzo del tamoxifene, sintomi distrofici genitali e difficoltà ai rapporti sessuali. L'HRT sarebbe in questi casi l'unico trattamento realmente efficace sull'ampio spettro di disturbi e negli ultimi anni alcuni autori hanno suggerito di utilizzare gli estrogeni in pazienti selezionate. **(Livello VI)**

Il carcinoma della mammella in atto o pregresso è considerato una controindicazione assoluta all'impiego dell'HRT.

A favore di questa possibilità vi sarebbero i dati sostanzialmente rassicuranti dei cosiddetti "esperimenti naturali", come i carcinomi della mammella diagnosticati in gravidanza o durante l'assunzione di estrogeni, che non hanno una prognosi peggiore, se confrontati con tumori di pari stadio insorti in donne non esposte agli estrogeni. **(Livello IV)** Contro l'opportunità di prescrivere una HRT vi sono la dimostrata efficacia dell'ovariectomia nel ridurre il rischio di recidiva e di morte nelle donne in premenopausa con carcinoma della mammella a recettori positivi **(Livello I)**, l'osservazione che la menopausa tardiva costituisce un fattore di rischio per questo tumore ed il documentato aumento del rischio correlato all'uso dell'HRT per lunghi periodi di tempo. **(Livello I)**

Gli studi clinici sull'impiego dell'HRT in donne con pregresso tumore della mammella non consentono di trarre indicazioni definitive sulla sicurezza.

Gli studi clinici disponibili sull'impiego dell'HRT in donne con pregresso tumore

della mammella non consentono di trarre indicazioni definitive sulla sicurezza. La maggior parte degli studi infatti non ha dimostrato alcun significativo aumento del tasso di recidive o di morte in relazione all'uso dell'HRT dopo l'intervento, tuttavia la casistica ed il periodo di osservazione non sono sufficienti (40-47). **(Livello IV)** In una metanalisi di 11 studi, 4 dei quali con gruppo di controllo, il tasso annuo di recidive è stato del 4.2 % nel gruppo di pazienti che ha ricevuto estrogeni e del 5.4 % in quelle non trattate, e la differenza non è statisticamente significativa (48). **(Livello IV)** Recentemente tuttavia lo studio prospettico HABITS, condotto in Europa e controllato con placebo, è stato interrotto a causa di un aumento del tasso di recidive fra le donne trattate con HRT rispetto al placebo. Peraltro questa analisi deriva dall'analisi combinata di due diversi studi prospettici controllati, uno dei quali non aveva mostrato alcuna differenza di prognosi nei due gruppi di pazienti (49). **(Livello II)**

Alla fine del 1997 si è tenuta a Charlottesville una Conferenza di Consenso sull'argomento che ha stabilito come, prima di proporre una HRT, si dovrebbe ricorrere a trattamenti alternativi, sia per i sintomi menopausali, sia per la prevenzione dell'osteoporosi e delle patologie cardiovascolari (50). **(Livello VI - Forza Raccomandazione A)** Queste indicazioni acquisiscono ancora maggiore valore dopo la pubblicazione degli studi WHI ed HERS che negano l'efficacia dell'HRT nella prevenzione del rischio cardiovascolare. **(Livello I)** Solo nelle donne non rispondenti o che ne fanno specifica richiesta si dovrebbe utilizzare l'HRT, preferibilmente nell'ambito di studi clinici controllati, per periodi di trattamento brevi e con il minor dosaggio possibile. **(Forza Raccomandazione A)** Non vi è accordo sui criteri di selezione delle donne alle quali proporre l'HRT, anche se sembra prudente trattare preferibilmente le pazienti a basso rischio di ricaduta in relazione alle caratteristiche anatomico-patologiche del tumore (ad esempio, diametro tumorale piccolo, basso grado istologico, linfonodi negativi), oppure i casi a recettori negativi per i quali

Nelle pazienti con pregresso tumore della mammella per i sintomi vasomotori si dovrebbe ricorrere a trattamenti alternativi all'HRT come i nuovi antidepressivi della classe degli SSRI

tomi menopausali, sia per la prevenzione dell'osteoporosi e delle patologie cardiovascolari (50). **(Livello VI - Forza Raccomandazione A)** Queste indicazioni acquisiscono ancora maggiore valore dopo la pubblicazione degli studi WHI ed HERS che negano l'efficacia dell'HRT nella prevenzione del rischio cardiovascolare. **(Livello I)** Solo nelle donne non rispondenti o che ne fanno specifica richiesta si dovrebbe utilizzare l'HRT, preferibilmente nell'ambito di studi clinici controllati, per periodi di trattamento brevi e con il minor dosaggio possibile. **(Forza Raccomandazione A)** Non vi è accordo sui criteri di selezione delle donne alle quali proporre l'HRT, anche se sembra prudente trattare preferibilmente le pazienti a basso rischio di ricaduta in relazione alle caratteristiche anatomico-patologiche del tumore (ad esempio, diametro tumorale piccolo, basso grado istologico, linfonodi negativi), oppure i casi a recettori negativi per i quali

si ritiene meno probabile un eventuale effetto proliferativo degli estrogeni. **(Forza Raccomandazione B)** Anche le donne trattate con tamoxifene potrebbero essere considerate un gruppo relativamente protetto dal rischio di stimolazione estrogenica.

Fra le alternative terapeutiche disponibili i preparati che si sono dimostrati più efficaci per alleviare i sintomi vasomotori, in studi randomizzati e controllati con placebo, sono gli antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori del reuptake della serotonina e/o della noradrenalina (SSRI), come la venlafaxina e la fluoxetina, che garantiscono un buon controllo delle vampate, con effetti collaterali trascurabili e nessuna azione sulla proliferazione tumorale (51, 52) **(Livello II)** ed i progestinici, in particolare il megestrolo acetato a basse dosi, che fornisce ottimi tassi di risposta, ma sulla cui sicurezza a lungo termine non sono disponibili informazioni (53, 54). **(Livello II)** Un recente studio randomizzato ha mostrato l'efficacia del gabapentin, un farmaco normalmente impiegato per la terapia degli attacchi di panico (55). **(Livello II)** Alcune sostanze, come la clonidina e la vitamina E, e gli integratori contenenti isoflavoni della soia, hanno invece dato risultati non dissimili dal placebo, che di per sé fornisce almeno in una prima fase una risposta quantificabile intorno al 20-30% (56-58). **(Livello II)**

Per la prevenzione dell'osteoporosi e delle MCV, vi è accordo nel ritenere indicato l'uso di preparati alternativi agli estrogeni e di provata efficacia, come i difosfonati e le statine.

Per quanto riguarda la prevenzione dell'osteoporosi e delle patologie cardiovascolari, vi è accordo nel ritenere indicato l'uso di preparati alternativi agli estrogeni e di provata efficacia, come i difosfonati e le statine, oltre naturalmente all'adozione di una alimentazione e di uno stile di vita corretti (48). **(Forza Raccomandazione A)** Infine, vi è molta discussione sul tibolone, uno steroide di sintesi con attività estrogenica, progestinica ed androgenica, efficace nel controllo della sintomatologia vasomotoria, distrofica genitale e dell'osteoporosi. Dati preliminari sperimentali evidenziavano un effetto antiproliferativo sulla mammella (59) e dati clinici mostravano un effetto trascurabile sulla mastodinia e sulla densità radiologica della

mammella, considerati come “indicatori secondari” dell’effetto di un preparato sulla ghiandola mammaria. Su queste basi uno studio multicentrico prospettico e controllato con questo farmaco in donne operate per carcinoma mammario ha iniziato il reclutamento lo scorso anno. Tuttavia il recente studio osservazionale One Million Women ha destato preoccupazione, evidenziando un aumento del rischio di carcinoma mammario significativo, sebbene inferiore a quello della HRT, nelle donne inglesi che assumono il tibolone (60). **(Livello III)**

Per i sintomi vaginali sono disponibili diversi lubrificanti o reidratanti vaginali che forniscono tuttavia un modesto beneficio se confrontati con il placebo (61). **(Livello II)** Molto più efficaci sono i preparati per uso topico contenenti estrogeni, che tuttavia vengono, sebbene in modesta quantità, assorbiti a livello sistemico e sulla cui completa innocuità non è quindi possibile pronunciarsi.

<b>Terapia ormonale sostitutiva in donne con pregresso tumore ormono-dipendente (mammella ed endometrio)</b>	
<b>Tabella riassuntiva</b>	
	<b>Livelli di evidenza</b>
<b>L’HRT non sembra determinare un aumento del rischio di recidiva di tumore dell’endometrio</b>	<b>IV</b>
<b>L’HRT sembra determinare un aumento del rischio di recidiva di tumore della mammella</b>	<b>II</b>
<b>In alternativa alla HRT, per alleviare i sintomi vasomotori, possono essere usati:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inibitori selettivi del reuptake della serotonina</li> <li>– Megestrol acetato a basse dosi</li> </ul>	<b>I II</b>

## 7.5 Terapia ormonale sostitutiva ed altre neoplasie

### 7.5.1 Carcinoma dell'ovaio

Dalla letteratura non sono sino ad oggi emerse indicazioni convincenti di un'associazione fra l'impiego dell'HRT e questa neoplasia. Infatti, anche se alcuni studi osservazionali hanno osservato un aumento del rischio nelle donne trattate, molti studi negano questa associazione (62, 63) **(Livello III e IV)**, compreso lo studio prospettico WHI che riscontra un aumento di rischio statisticamente non significativo (13). **(Livello II)**

A tutt'oggi ancora non è chiaro l'effetto dell'HRT sul carcinoma dell'ovaio.

Una revisione della letteratura pubblicata nel 1998, evidenziava solo un modesto, ma significativo, aumento del rischio di sviluppare un carcinoma ovarico (RR= 1.15; 95% CI 1.05-1.27) in relazione all'uso di HRT (62), mentre nella più recente metanalisi su 15 studi invece, il RR è sovrapponibile a quello delle donne che non hanno mai utilizzato estrogeni (RR=1.1; 95%IC 0.9-1.3)(63). **(Livello III e IV)**

La correlazione fra durata dell'HRT e rischio di tumore ovarico non è chiara. Nella metanalisi di Garg (62) l'assunzione per più di 10 anni era associata un RR di 1.27 (IC 95% = 1.00-1.61), mentre in quella di Coughlin (63) non si evidenzia una correlazione significativa con la durata dell'uso. **(Livello III e IV)** In un lavoro che include i dati di 4 studi europei caso-controllo, relativo a 1470 casi di carcinoma ovarico, vi è solo una debole associazione positiva con la durata di esposizione (64) **(Livello IV)**, mentre nello studio svedese il RR globale di 0,9 non si modifica con la durata di trattamento (65). **(Livello IV)**

La maggior parte degli studi su HRT e carcinoma ovarico si riferiva all'uso di soli estrogeni; nel corso del 2002 sono stati pubblicati tre studi che hanno valutato il rischio in relazione al tipo di HRT, che non hanno contribuito a chiarire le cose (66-68). **(Livello III e IV)** I dati del *Breast Cancer Detection and Demonstration Project* evidenziano un significativo aumento del rischio con l'ET (RR = 1.6; 95%IC 1.2-2.0), correlato anche alla durata d'uso (incremento del RR del 7% per anno di utilizzo), ma non con l'EPT in qualsiasi

combinazione (RR=1.1; 95%IC 0.64-1.7) (66). **(Livello IV)** In uno studio svedese caso-controllo, l'ET aumenta del 40% il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico, l'EPT con schema sequenziale lo aumenta del 54%, mentre l'EPT combinata continua non avrebbe alcun effetto (RR=1.02; 95%IC 0.73-1.43) (67). **(Livello IV)** Nel più recente studio caso-controllo americano non è emersa globalmente alcuna associazione fra uso di ormoni in menopausa e rischio di carcinoma ovarico, con l'eccezione, in contrasto con i precedenti studi, di un effetto protettivo per l'uso dei soli estrogeni tra le donne isterectomizzate (RR=0.17; 95%IC 0.04-0.82) (69). **(Livello IV)**

I dati più significativi derivano dallo studio prospettico WHI che osserva un aumento non significativo dell'incidenza e della mortalità per carcinoma ovarico fra le donne trattate con EPT in schema combinato continuo rispetto al placebo e nessuna correlazione con il

I dati più attendibili derivano dallo studio WHI che osserva un aumento non significativo dell'incidenza e della mortalità per carcinoma ovarico fra le donne trattate con EPT rispetto al placebo.

tipo istologico o lo stadio di malattia al momento della diagnosi (13). **(Livello II)** Anche in un precedente studio svedese di coorte non vi è alcun aumento della mortalità in relazione all'uso della HRT (65) **(Livello III)**, mentre uno studio americano evidenziava al contrario un aumento della mortalità per carcinoma ovarico nelle donne trattate con HRT per più di 10 anni (RR=2.20) (69). **(Livello IV)**

### 7.5.2 Carcinoma del colon

Molti studi, sia caso-controllo, sia di coorte (70-74) e due metanalisi (75, 76), hanno messo in evidenza una sostanziale riduzione del

Diversi studi epidemiologici, hanno messo in evidenza una sostanziale riduzione del rischio di carcinoma del colon-retto fra le donne trattate con HRT.

rischio di sviluppare un carcinoma del colon-retto fra le donne trattate con HRT; l'entità della protezione varia nei diversi studi fra il 20 ed il 40% e tende ad essere maggiore fra le donne con assunzione recente di HRT. **(Livello III e IV)** In una metanalisi su 20 studi il RR globale fra le donne che assumono HRT è di 0.85 (95%IC 0.7-0.9) e scende a 0.69

(95%IC 0.5-0.9) per le utilizzatrici recenti (75). **(Livello III)** La protezione aumenta con l'aumentare della durata di assunzione in alcuni (73, 75), ma non in tutti, gli studi (74). **(Livello III)**

Non sembrano esserci differenze nell'effetto protettivo dei soli estrogeni rispetto ai vari schemi di associazione con estro-progestinici, sebbene la maggior parte dei dati epidemiologici disponibili si riferisca all'uso di soli estrogeni. Non sembrano inoltre esserci differenze significative nel tasso di protezione fornito dalla HRT in relazione alla sede, colon o retto, del carcinoma, anche se i dati sul carcinoma del retto sono più scarsi che per il carcinoma del colon. **(Livello II)**

Il braccio dello studio WHI condotto nelle donne con utero conferma il ruolo protettivo dell'HRT sul carcinoma del colon-retto la cui incidenza risulta ridotta nel gruppo di donne trattate del 37% (95%IC 0.43-0.92) (13), anche se i tumori diagnosticati nel gruppo di donne trattate con HRT erano di maggiori dimensioni e più frequentemente diffusi ai linfonodi regionali (77). **(Livello II)** Alcuni autori avevano invece ipotizzato che l'effetto protettivo degli estrogeni fosse in realtà dovuto ad un bias di selezione, in quanto le donne che utilizzano HRT in genere hanno uno stile di vita di per sé associato ad un minor rischio di carcinoma del colon (maggior consumo di verdure, minor sovrappeso, maggiore attività fisica).

Lo studio WHI conferma in modo definitivo il ruolo protettivo dell'HRT sul carcinoma del colon-retto.

Nel braccio dello studio WHI condotto nelle donne con utero, l'effetto protettivo si rende evidente già a partire dal terzo anno dall'inizio del trattamento, in accordo con quanto già osservato in altri studi che avevano sottolineato come la protezione degli estrogeni sul tumore del colon-retto si instauri precocemente dopo la prima esposizione all'HRT, ed è significativo in tutte le fasce di età, indipendentemente dalla presenza o meno di familiarità per questo tumore (13) **(Livello II e IV)**. Nel braccio dello stesso studio WHI condotto nelle donne isterectomizzate, e perciò trattate con soli ECE, non è stata invece evidenziata alcuna riduzione del rischio per tale tumore (14).

I pochi studi che hanno valutato l'effetto della HRT sui precursori del carcinoma del colon, gli adenomi, mostrano un effetto protettivo sugli adenomi di grandi dimensioni (72,73). **(Livello III e IV)**

### 7.5.3 Carcinoma della tiroide

La maggiore incidenza di tumori della tiroide nelle donne rispetto agli uomini, in particolare durante l'età riproduttiva, ha suggerito che gli steroidi sessuali possano giocare un ruolo nello sviluppo di questi tumori (78). Altre osservazioni invece, non confermano questa ipotesi; per esempio, la prognosi del carcinoma differenziato della tiroide non è influenzata dalla gravidanza (79, 80). La relazione con l'uso di contraccettivi orali è discussa: alcuni studi non hanno riscontrato alcun aumento dell'incidenza di carcinoma tiroideo nelle donne che hanno fatto uso di CO (78, 81, 82), mentre una metanalisi di 15 studi ha evidenziato un aumento del rischio del 50% per le current users (RR=1.5; 95%IC 1.0-2.1) che si annulla alcuni anni dopo la sospensione (83).

Gli studi epidemiologici disponibili in letteratura non hanno dimostrato un'influenza dell'HRT sulla probabilità di sviluppare un carcinoma della tiroide (67, 81, 84). **(Livello IV)** La metanalisi di 8 studi caso-controllo, che include 1305 casi e 2300 controlli, mostra

Dagli studi disponibili in letteratura non è emersa una correlazione tra HRT e carcinoma della tiroide.

globalmente un OR di 0.8 (95%IC 0.6-1.1) per l'uso di HRT (83). **(Livello IV)** Lo studio svedese di coorte, riferito a oltre 22.000 donne, mostra dopo 13 anni di follow-up un RR di 0.9 (95%IC 0.6-1.4) in relazione all'uso di HRT

(67). **(Livello III)** Uno studio molto recente non evidenzia alcun aumento di rischio in relazione all'uso di ormoni esogeni, mentre il rischio appare poco aumentato solo nelle donne che hanno gravidanze in età superiore ai 30 anni (RR=2.1; 95%IC 1.2-3.8) (84). **(Livello IV)**

L'HRT non si ritiene controindicata in donne con pregresso carcinoma della tiroide.

Sebbene non esistono dati clinici specifici sulla base di queste considerazioni non si ritiene controindicato l'uso dell'HRT in donne che siano state trattate per un carcinoma della tiroide. **(Forza Raccomandazione B)**

### 7.5.4 Melanoma

I dati riguardanti l'effetto dei fattori riproduttivi e dell'HRT sul rischio di melanoma sono discordanti. La presenza di recettori per

gli estrogeni nei campioni tissutali di melanoma è riscontrata in una percentuale molto bassa (3%) e l'espressione dei recettori è comunque modesta (85-87). Anche gli studi in vitro non hanno mostrato un effetto favorente degli estrogeni sulla proliferazione e sull'invasività di cellule di melanoma in coltura (88-90). La gravidanza, precedente, contemporanea o successiva alla diagnosi di melanoma, non sembra avere effetto sulla prognosi di malattia (91). L'uso di CO non aumenta il rischio di questo tumore (91-95); in una metanalisi di 18 studi caso-controllo, che include 3796 casi e 9442 controlli, il RR globale per l'uso di CO è di 0.95 (95%IC 0.87-1.04)(92). Inoltre diversi studi hanno dimostrato la non responsività del melanoma al trattamento con progestinici, antiestrogeni o inibitori dell'aromatasi (96-98), ed il tamoxifene fornisce tassi di risposta inferiori al 10% nel melanoma metastatico (99-102).

I dati riguardanti l'effetto dei fattori riproduttivi e dell'HRT sul rischio di melanoma sono discordanti.

Gli studi epidemiologici su HRT e melanoma non hanno evidenziato un aumento del rischio nelle donne che utilizzano ormoni per la menopausa (67, 91, 93, 103-106). **(Livello III)** Ad esempio nello studio svedese di coorte il RR globale per le donne che utilizzano HRT rispetto alle donne che non hanno mai assunto questi preparati è di 0.9 (95%IC 0.7-1.1) ed il rischio di morire per melanoma è di 0.5 (95%IC 0.2-1.0) (67). **(Livello III)**

Gli studi epidemiologici non hanno evidenziato un rischio aumentato di melanoma nelle donne che usano HRT.

### 7.5.5 Meningioma

Molte osservazioni suggeriscono che gli ormoni sessuali siano implicati nell'eziologia dei meningiomi, fra cui la maggior frequenza di questa patologia nelle donne, l'aumentata velocità di crescita del tumore durante la gravidanza o nella fase luteale del ciclo e l'associazione fra meningioma e carcinoma della mammella (107, 108).

Gli studi sperimentali, sia in vitro, sia in modelli animali, hanno fornito risultati discordanti su un possibile effetto mitogenico degli steroidi sul meningioma (108-110), mentre vi è accordo sull'osser-

Non esistono dati sull'incidenza di meningioma in relazione all'utilizzo di HRT, tuttavia si considera controindicato l'uso di progestinici in donne trattate per questo tumore.

vazione che questi tumori esprimono molto più frequentemente i recettori per il progesterone (PgR) (48%-83% nelle varie casistiche) rispetto ai recettori per gli estrogeni (ER) (0-8%) (111-115). L'assenza di recettori per il progesterone si associa in genere ad un grading elevato, ad un aumentata attività mitotica ed invasione cerebrale e rappresenta quindi un fattore prognostico sfavorevole.

Non è noto come sia regolata l'espressione del PgR in questi tumori, data l'assenza del ER e di altre proteine, controllate dal ER, che non sono espresse del tutto, come la pS2, o che lo sono a livelli molto bassi, come la catepsina (116).

Non esistono dati epidemiologici sull'incidenza di meningioma in relazione all'utilizzo di HRT. Tuttavia, a causa dei dati biologici e dell'andamento clinico dei meningiomi sotto stimolazione ormonale, si considera controindicato l'uso di progestinici in donne trattate per questo tumore. **(Forza Raccomandazione B)**

### 7.5.6 Leucemie e linfomi

I linfomi e la leucemia mieloide acuta (AML) sono le più frequenti neoplasie ematologiche nell'età riproduttiva. Globalmente i dati sperimentali e clinici non indicano un effetto promuovente degli estrogeni sullo sviluppo o sulla progressione di queste patologie.

Recettori per gli estrogeni sono presenti nelle cellule leucemiche e di mieloma (117-119) e la metilazione degli ER viene riscontrata di frequente nella leucemia mieloide acuta dell'adulto dove rappresenta un fattore prognostico favorevole (117). Studi in vitro mostrano un effetto inibente sulla proliferazione delle cellule leucemiche con arresto del ciclo cellulare in fase G2/M di concentrazioni micromolari di estradiolo e di testosterone (120).

La gravidanza sembra esercitare un effetto protettivo contro lo sviluppo di linfomi di Hodgkin: in uno studio italiano caso-controllo il RR di questo tumore è di 0.6 per le donne con tre o più gravidanze confrontate con le nullipare e di 0.3 per quelle con una gravidanza prima dei 20 anni rispetto alle nullipare (121). Inoltre la gra-

vidanza successiva al trattamento per linfoma non determina alcuna riattivazione o peggioramento della malattia (122).

Il linfoma non-Hodgkin è più frequente nelle donne che negli uomini, ma i dati su una eventuale associazione con le variabili riproduttive sono discordi (123). Ad esempio Olsson (124) osserva che l'età avanzata alla prima gravidanza è associata ad un aumento del rischio, mentre Adami (125) non conferma tale associazione; anche nello studio italiano (121) l'OR di linfoma non-Hodgkin in relazione al numero di gravidanze, di aborti ed all'età alla gravidanza non si discosta dall'unità. Gli studi epidemiologici che valutano l'uso di CO o di HRT mostrano un effetto protettivo dell'assunzione di ormoni esogeni sul linfoma non-Hodgkin. Ad esempio in uno studio che include 177 donne con linfoma non Hodgkin ed altrettanti controlli, l'uso dei CO o di inibitori della lattazione contenenti alti livelli di estrogeni è associato ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare la malattia (OR = 0.47; 95%IC 0.26-0.86) (126) **(Livello IV)**. In questo studio l'impiego di HRT in menopausa non modifica in modo significativo il rischio (OR = 0.64; 95%IC 0.32-1.29). In un recente studio americano invece si evidenzia un aumento del rischio di linfoma non-Hodgkin solo per l'utilizzo recente e limitatamente alla forma nodale follicolare (RR=1.5; 95%IC 1.0-2.4) (127). **(Livello IV)**

I dati sperimentali sembrano confermare l'effetto protettivo degli steroidi, mediato da un'influenza degli ormoni sull'espressione di citochine, modulazione delle cellule B e della reattività immunitaria. Ad esempio, le cellule stromali di midollo di donne in corso di HRT secernono minori quantità di interleukina 6, che agisce come fattore paracrino di crescita per le cellule di linfoma non-Hodgkin (128, 129).

### **7.5.7 Tumori del polmone**

La letteratura sulla possibile relazione fra tumori del polmone e HRT è ancora limitata; tuttavia, studi recenti sembrano suggerire un effetto protettivo dell'HRT su questa neoplasia (130-132). **(Livello IV)**, mentre gli studi più vecchi non evidenziavano associazioni significative (13, 133,134). **(Livello II e IV)** Molti tumori del polmone esprimono recettori per gli estrogeni ed i meccanismi d'azione che

La letteratura su tumori del polmone e HRT è ancora limitata.

Il WHI non ha indicato un effetto protettivo dell'HRT sul carcinoma polmonare; sebbene studi recenti hanno invece suggerito tale effetto, i dati sono ancora troppo limitati.

possono spiegare un effetto protettivo degli estrogeni sul rischio di sviluppare questo tumore sono molteplici. Una possibile spiegazione è la capacità dei recettori estrogenici di legare, oltre agli estrogeni, anche differenti sostanze, fra cui gli idrocarburi aromatici policiclici, noti agenti carcinogeni polmonari derivanti dal fumo. Le donne trattate con estrogeni quindi, sarebbero in parte protette dagli effetti del fumo dal fatto che gli estrogeni si legano ai loro recettori, limitando la disponibilità di legame nel tessuto polmonare per gli idrocarburi (135). Un altro meccanismo d'azione coinvolge il ruolo dell'IGF-1 che è un potente agente mitogeno per molti tumori, inclusi quelli del polmone, della mammella, della prostata e del colon (136). È noto infatti che la HRT, in particolare per via orale e con l'associazione di progestinici non androgenici, riduce i livelli circolanti di IGF-1 (137). Il WHI, l'unico studio prospettico controllato con placebo, riporta un RR di carcinoma polmonare di 1.04 (95% CI 0.71-1.53) nel gruppo trattato con HRT (13). **(Livello II)** Nel corso dell'ultimo anno tuttavia, sono stati pubblicati 3 lavori che hanno mostrato tutti un effetto protettivo dell'HRT nei confronti del carcinoma polmonare (130-132). **(Livello IV)** Il lavoro più recente ad esempio, un ampio studio caso-controllo americano, evidenzia globalmente una riduzione del rischio di carcinoma del polmone del 34% fra le donne in terapia ormonale (OR 0.66; 95%CI 0.51-0.89), indipendente dallo schema di trattamento, ET o EPT (132). La riduzione del rischio è significativa solo fra le donne fumatrici al momento della diagnosi (OR 0.59; 95%CI 0.38-0.92) e che fumano meno di 22 pacchetti/anno di sigarette (OR = 0.40; 95%CI 0.12-1.35). L'effetto favorevole dell'HRT sembra esplicitarsi anche sulla prognosi del tumore polmonare, che in questo studio risulta migliore, seppur ai limiti della significatività statistica, fra le donne che usano estrogeni, rispetto a quelle che non hanno mai assunto ormoni. Questa osservazione era già stata riportata alcuni anni prima da Ettinger, con una riduzione della mortalità per tumore del polmone

fra le donne in terapia estrogenica (RR = 0.22; 95%CI 0.04-1.15) (138).

L'effetto protettivo degli estrogeni si osserva solo per i tumori polmonari non a piccole cellule (OR = 0.69; 95%CI 0.50-0.96), che includono gli adenocarcinomi, il tumore a larghe cellule ed il carcinoma a cellule squamose, tutti istotipi che esprimono i recettori per gli estrogeni (139), e non è invece significativo per i tumori polmonari a piccole cellule (OR = 1.55; 95%CI 0.69-3.45). Nonostante questi dati recenti gli studi sono ancora troppo limitati per permettere di affermare che la HRT riduce il rischio di tumore del polmone.

<b>Terapia ormonale sostitutiva ed altre neoplasie</b>	
<b>Tabella riassuntiva</b>	
<b>L'HRT ...</b>	<b>Livelli di evidenza</b>
<b>Non sembra determinare un aumento del rischio di carcinoma ovarico</b>	<b>II e IV</b>
<b>Determina una riduzione del rischio di carcinoma del colon</b>	<b>II-IV</b>
<b>Non sembra determinare un aumento del rischio di carcinoma della tiroide</b>	<b>IV</b>
<b>Non sembra determinare un aumento del rischio di melanoma</b>	<b>IV</b>
<b>Non esistono dati clinici di correlazione tra HRT e meningiomi *</b>	<b>VI</b>
<b>Non sembra determinare un aumento del rischio di leucemie e linfomi</b>	<b>IV</b>
<b>Non sembra influenzare e forse riduce il rischio di sviluppare un carcinoma del polmone in particolare fra le donne fumatrici</b>	<b>II-IV</b>

(\*) Tuttavia si considera controindicato l'uso dei progestinici in donne trattate per questo tumore

## Bibliografia

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer*. Lancet 1997; 350, 1047-1059.
2. Holli K, Isola J, Cuzick J. *Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy*. J Clin Oncol 1998; 16, 3115-3120.
3. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. *Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study*. JAMA 1999; 281, 2091-2097.
4. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. JAMA 2000; 283, 485-491.
5. Schairer C, Gail M, Byrne C et al. *Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study*. J Natl Cancer Inst 1999; 91, 264-270
6. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. N Engl J Med 1995; 332, 1589-1593.
7. Colditz GA, Rosner B. *Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone*. Am J Epidemiol 1998; 147(suppl), 64S.
8. Magnusson C, Persson I, Adami HO. *More about: effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin*. J Natl Cancer Inst 2000; 92, 1183-1184.
9. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, et al. *Effect of Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk: Estrogen Versus Estrogen Plus Progestin*. J Natl Cancer Inst 2000; 92, 328-332.
10. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. *Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density*. Ann Intern Med 1999; 130, 262-269.
11. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, et al. *Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast*. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 4559-4565.
12. Willett WC, Colditz G, Stampfer M. *Postmenopausal estrogens--opposed, unopposed, or none of the above*. JAMA 2000; 283, 534-535.

13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) 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: 321-333.
14. The 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: 1701-1712.
15. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. *Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women.* Lancet 2002; 359:1122-4.
16. Grady D, Gebretsadik T, Ernster V, et al. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis.* Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-313.
17. Beral V, Banks E, Reeves G, et al. *Use of HRT and the subsequent risk of cancer.* J Epidemiol Biostat 1999; 4(3):191-210; discussion 210-5. Review
18. Beral V, Banks E, Reeves G. *Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy.* Lancet. 2002 Sep 21; 360(9337):942-4.
19. Jick SS, Walker AM, Jick H. *Estrogens, progesterone, and endometrial cancer.* Epidemiology 1993; 4(1): 20-24.
20. Pike MC, Ruth KP, Cozen W, et al. *Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer.* J Natl Cancer Inst 1997; 89(15): 1110-16.
21. The Writing Group for the PEPI Trial. *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women.* JAMA 1996; 275: 370-5.
22. Beresford SAA, Weiss NS, Voigt FL, et al. *Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women.* Lancet 1997; 349: 458-61.
23. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, et al. *Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen-progestagen replacement therapy?* Lancet 1994; 344: 979-82.
24. Pickar JH, Archer DF. *Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy?* Am J Obstet Gynecol 1997; 177(5): 1178-83.
25. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al. *Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease.* N Engl J Med 1997; 337: 1792-98.
26. Karlsson, B, Granberg, S, Hellberg P, et al. *Transvaginal ultraso-*

*nography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding - A Nordic multicenter trial.* Am. J. Obstet. Gynecol 1995; 172(5): 1488-94.

27. Ferrazzi E, Torri V, Trio D, et al. *Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study.* Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7(5): 315-21.

28. Castelo-Branco C, Puerto B, Duran M, et al. *Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women: monitoring the effect of hormone replacement therapy.* Maturitas 1994; 19(1): 59-65.

29. Levine D, Gosink BB, Johnson LA. *Change in endometrial thickness in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy.* Radiology 1995; 197(3): 603-8.

30. Maia L, Barbosa IC, Marques D, et al. *Hysteroscopy and transvaginal sonography in menopausal women receiving hormone replacement therapy.* J Am Ass Gynecol Laparos 1996; 4: 13-18.

31. Hanggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, et al. *Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial surveillance in postmenopausal HRT users.* Maturitas 1997; 27(2): 133-43.

32. Granberg S, Ylostalo P, Wikland M, et al. *Endometrial sonographic and histologic findings in women with and without hormonal replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding.* Maturitas 1997; 27(1): 35-40.

33. Holbert TR. *Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy.* Am J Obstet Gynecol 1997; 176(6): 1334-39.

34. Omodei U, Ferrazzi E, Ruggeri C, et al. *Endometrial thickness and histological abnormalities in women on hormonal replacement therapy: a transvaginal ultrasound/hysteroscopic study.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 15(4):317-20.

35. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. *Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer.* Obstet Gynecol, 1986; 67: 326-330.

36. Lee R, Burke T, Park R. *Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma.* Gynecol Oncol 1990; 36: 189-91.

37. Chapman J, DiSaia P, Osann K, et al. *Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors.* Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1195-200.

38. Suriano KA, Mchale M, McLaren CE, et al. *Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study.* Obstet Gynecol 2001; 97[4]: 555-560.

39. ACOG committee opinion. *Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer*. Number 234, May 2000 [replaces number 126, August 1993] Committee on Gynecologic Practice. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Jun; 73 [3]: 283-4.
40. Dew J, Eden J, Beller E. *A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer*. *Climateric*, 1998; 1:137-142.
41. Eden JA, Bush T, Nand S. *A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer*. *Menopause J North Am Menopause Soc*, 1995; 2: 67-72.
42. Powles TJ, Hickish T, Casey S. *Hormone replacement after breast cancer*. *Lancet*, 1993; 342:60-61.
43. Stoll BA. *Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer*. *Eur J Clin Oncol*, 1989; 25: 1909-1013.
44. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. *A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment*. *Eur J Surg Oncol*, 1999; 25: 146-151.
45. Marsden J, Baum M, Wittehead MI. *A randomised trial of HRT in women with a history of breast cancer: a feasibility study*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:22, (abstr, suppl 167)
46. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN. *Estrogen replacement therapy after localized breast cancer. Clinical outcome of 319 women followed prospectively*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1482-1487.
47. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. *Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality*. *J Nat Cancer Inst*. 2001 May 16; 93[10]: 754-62
48. Col NF, Hirota LK., Orr RK, et al. *Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk*. *Journal of Clinical Oncology* 2001, 19 [8]: 2357-2363.
49. Holmberg L, Anderson H. *HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped*. *Lancet* 2004; 363: 453-455.
50. *Consensus Statement on Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83, 6: 1993-2000.
51. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. *Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2000; 356: 2059-63
52. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. *Phase III evaluation of fluo-*

xetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20:1578-1583.

53. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. *Megestrol acetate for the prevention of hot flashes*. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-352

54. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. *Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes*. *Cancer* 1998; 82[9]:1784-8

55. Guttuso T, Kurlan R, Mc Dermott MP, et al. *Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-345.

56. Panda KJ, Raubertas RF, Flynn PJ et al. *Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study*. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):788-93.

57. Barton DL, Loprinzi, CL, Quella SK et al. *Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors*. *J Clin Oncol* 1998, 16(2): 495-500.

58. Messina MJ, Loprinzi C. *Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature*. *J Nutr*. 2001; 131: 3095-3108.

59. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M et al. *The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells*. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 [suppl I]: 77-79.

60. Million Women Study Collaborators. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million Women Study*. *Lancet* 2003, 362: 419-427.

61. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA et al. *Phase III randomised double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer*. *J Clin Oncol* 1997; 3: 969-973.

62. Garg PP, Kerlikowske K, Subac L, Grady D. *Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis*. *Obst Gynec*. 1998; 92, 472-479.

63. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, et al. *A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer*. *J Clin Epidemiol* 2000; 53[4]:367-375.

64. Negri E, Tzonou A, Beral V, et al. *Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies*. *Int J Cancer* 1999; 80:848-851

65. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. *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(3):337-332

66. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. *Menopausal hormone repla-*

*cement therapy and risk of ovarian cancer.* JAMA 2002; 288:334-341

67. Riman T, Dickman P, Nilsson S, et al. *Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women.* J Natl Cancer Inst 2002; 94:497-504

68. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, et al. *Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma.* Gynecol Oncol 2002; 86(2):118-123

69. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, et al. *Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women.* JAMA 2001; 285(11):1460-1465

70. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. *Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women.* J. Natl. Cancer Inst. 1995; 87; 517-523.

71. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, et al. *Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women.* Am. J. Public. Health 1995; 85: 1128-1132.

72. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. *Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma.* Ann. Intern. Med. 1998; 128: 705-712.

73. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, et al. *Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer.* Cancer Epidemiol. Bio. Prev. 1998; 7: 329-333.

74. Paganini-Hill A. *Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women.* Dis. Colon. Rectum 1999; 42: 1300-1305.

75. Herbert-Croteau N. *A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7:553-559

76. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. *Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis.* Obstet. Gynecol. 1999; 93: 880-888.

77. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. *Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women.* NEJM 2004; 350(10): 991-1004.

78. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, et al. *Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer.* Cancer Causes Control 1998; 9; 341-349.

79. Moosa M, Mazzaferri EL. *Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 2862-2866.

80. Vini L, Hyer S, Pratt B, et al. *Management of differentiated thyroid*

- cancer diagnosed during pregnancy.* Eur J Endocrinol 1999; 140: 404-406.
81. Galanti MR, Hansson L, Lund E, et al. *Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study.* Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 1996; 5: 425-431.
82. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. *Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females.* Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. 1999; 8: 991-997.
83. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, et al. *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones.* Cancer Causes Control 1999; 10: 157-166.
84. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, et al. *Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East.* Int J Cancer 2002; 97(1): 82-89.
85. Cohen C, DeRose PB, Campbell WG, et al. *Estrogen receptor status in malignant melanoma.* Am. J. Dermatopathol. 1990; 12: 562-564.
86. Duncan LM, Travers RL, Koerner FC, et al. *Estrogen and progesterone receptor analysis in pregnancy-associated melanoma: absence of immunohistochemically detectable hormone receptors.* Hum. Pathol. 1994; 25: 36-41.
87. Miller JG, Gee J, Price A, et al. *Investigation of oestrogen receptors, sex steroids and soluble adhesion molecules in the progression of malignant melanoma.* Melanoma Res. 1997; 7: 197-208.
88. Dewhurst LO, Gee JW, Rennie IG, MacNeil S. *Tamoxifen, 17beta-oestradiol and the calmodulin antagonist J8 inhibit human melanoma cell invasion through fibronectin.* Br. J. Cancer 1997, 75: 860-868.
89. Richardson B, Price A, Wagner M, et al. *Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma.* Br. J. Cancer 1999; 80: 2025-2033.
90. Lama G, Angelucci C, Bruzzese N, et al. *Sensitivity of human melanoma cells to oestrogens, tamoxifen and quercetin: is there any relationship with type I and II oestrogen binding site expression?* Melanoma Res. 1998; 8: 313-322.
91. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. *The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma.* Semin. Cutan. Med. Surg. 1998; 17: 167-171.
92. Gefeller O, Hassan K, Wille L. *Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives.* Br. J. Dermatol. 1998; 138: 122-124.
93. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, et al. *Hormonal and reproducti-*

ve influences and the risk of melanoma in women. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 751-757.

94. Vessey MP, Painter R, Powell J. *Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study.* *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 815-820.

95. MacKie RM. *Pregnancy and exogenous hormones in patients with cutaneous malignant melanoma.* *Curr. Opin. Oncol.* 1999; 11:129-131.

96. Rose C, Pedersen L, Mouridsen HT. *Endocrine treatment with anti-estrogens, anti-androgen or progestagen of advanced malignant melanoma: three consecutive phase II trials.* *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1985; 21: 1171-1174.

97. Becher R, Klohe O, Hoffken K, et al. *Phase II study of high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced malignant melanoma.* *Br. J. Cancer* 1989; 59: 948.

98. Block S, Bonnetterre J, Adenis A, et al. *Aminoglutethimide in malignant melanoma. A phase II study.* *Am. J. Clin. Oncol.* 1992; 15: 260-261.

99. Toma S, Ugolini D, Palumbo R. *Tamoxifen in the treatment of metastatic malignant melanoma: still a controversy?* [Review]. *Int. J. Oncol.* 1999; 15: 321-337.

100. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. *Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen.* *N Engl J Med* 1992; 327: 516-523.

101. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. *Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study.* *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1743-1751.

102. Rusthoven JJ. *The evidence for tamoxifen and chemotherapy as treatment for metastatic melanoma.* *Eur. J. Cancer* 1998; 34 [Suppl. 2]: S31-S36.

103. Darvasula R, Ahmed SM, Vashisht A, et al. *HRT and malignant melanoma: to prescribe or not to prescribe?* *Climacteric* 2002; 5(2): 197-200.

104. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, et al. *Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study.* *Br. J. Cancer* 1985; 52: 901-907.

105. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. *The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women.* *Int. J. Cancer* 1988; 42: 821-824.

106. Jeffery SLA, Lewis JS. *Malignant melanoma and hormone replacement therapy*. Br. J. Plast. Surg. 2000; 53: 539.
107. Black PM. *Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management*. Can J Neurol Sci 1997; 24: 302-306.
108. Carroll RS, Brown M, Zhang J, et al. *Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas*. Clin. Cancer Res. 2000; 6:3750-3575
109. Tonn JC, Ott MM, Bouterfa H, et al. *Inverse correlation of cell proliferation and expression of progesterone receptors in tumor spheroids and monolayer cultures of human meningiomas*. Neurosurgery 1997; 41: 1152-1159.
110. Speirs V, Boyle-Walsh E, Fraser WD. *Constitutive co-expression of estrogen and progesterone receptor mRNA in human meningiomas by RT-PCR and response of in vitro cell cultures to steroid hormones*. Int.J. Cancer 1997; 72: 714-719.
111. Blankenstein MA, Koehorst SG, van der Kallen CJ, et al. *Oestrogen receptor independent expression of progesterone receptors in human meningioma--a review*. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1995; 53: 361-365.
112. Hsu DW, Efirid JT, Hedley-Whyte ET. *Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations*. J Neurosurg 1997; 86: 113-120.
113. Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. *Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors*. Arq. Neuropsiquiatr. 1998; 56: 193-199.
114. Jacobs HM, van Spriël AB, Koehorst SG, et al. *The truncated estrogen receptor alpha variant lacking exon 5 is not involved in progesterone receptor expression in meningiomas*. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999; 71: 167-172.
115. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, et al. *Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma*. Steroids 2000; 65: 795-800.
116. Koehorst SG, Spapens ME, Van Der Kallen CJ, et al. *Progesterone receptor synthesis in human meningiomas: relation to the estrogen-induced proteins pS2 and cathepsin-D and influence of epidermal growth factor, Forskolin and phorbol ester in vitro*. Int. J. Biol. Markers 1998; 13: 16-23.
117. Li Q, Kopecky KJ, Mohan A, et al. *Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult myeloid leukemia*. Clin. Cancer Res. 1999; 5: 1077-1084.
118. Treon SP, Teoh G, Urashima M, et al. *Anti-estrogen induce apopto-*

*sis of multiple myeloma cells.* Blood 1998; 92: 1749-1757.

119. Otsuki T, Yamada O, Kurebayashi J, et al. *Estrogen receptors in human myeloma cells.* Cancer Res. 2000; 60: 1434-1441.

120. Mossuz P, Cousin F, Castinel A, et al. *Effects of two steroids [17beta estradiol and testosterone] on proliferation and clonal growth of the human monoblastic leukemia cell line, U937.* Leuk Res 1998; 22: 1063-1072.

121. Tavani A, Pregnolato A, La Vecchia C, Franceschi S. *A case-control study of reproductive factors and risk of lymphomas and myelomas.* Leuk. Res. 1997; 21: 885-888.

122. Ward FT, Weiss RB. *Lymphoma and pregnancy.* Semin. Oncol. 1989; 16: 397-409.

123. Schiff D, Mueller NE. *Non-Hodgkin's lymphomas.* In *Cancer Epidemiology and Prevention* [Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr Eds], New York, NY, Oxford University Press, 1996; 920-945.

124. Olsoson H, Olsson ML, Ranstam J. *Late age at first full-term pregnancy as a risk factor for women with malignant lymphoma.* Neoplasms 1990; 37: 185-190.

125. Adami O, Tsaih S, Lambe M, et al. *Pregnancy and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study.* Int. J Cancer 1997; 70: 155-158.

126. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. *Reproductive factors and risk of intermediate-or high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in women.* J Clin Oncol 2001, 19: 1381-1387.

127. Cerhan JR, Vachon CM, Habermann TM et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(11): 1466-1471, 2002.

128. Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, et al. *Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma.* Ann. Intern. Med. 1997; 127: 186-194.

129. Cheleuitte D, Mizuno S, Glowacki J. *In vitro secretion of cytokines by human bone marrow: effects of age and estrogen status.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 2043-2051.

130. Kreuzer M, Gerken M, Henirich J et al. *Hormonal factors and risk of lung cancer among women?* Int J Epidemiol 2003; 32: 263-271.

131. Olsson H, Bladstrom A and Ingvar C. *Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy?* Obstet Gynecol 2003; 102: 565-570.

132. 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: 113-123.

133. Blackman JA, Coogan PF, Rosemberg L et al. *Estrogen replace-*

ment therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2002; 11: 561-567.

134. Wu AH, Yu MC, Thomas DC et al. *Personal and family history of lung disease as risk factors for carcinoma of the lung.* *Cancer Res* 1998; 48: 7279-7284.

135. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE et al. *Structure of the ligand-binding domain of estrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist.* *EMBO J* 1999; 18: 4608-4618.

136. Yu H, Spitz MR, Mistry J et al. *Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and lung cancer risk: a case-control analysis.* *JNCI* 1999; 91: 151-156.

137. Campagnoli C, Biglia N, Altare F et al. *Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth factor 1, growth hormone and sex hormone binding globulin serum levels.* *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 251-258.

138. Ettinger B, Friedman GD, Bush T et al. *Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy.* *Obstet Gynecol* 2003; 87: 6-12.

139. Su JM, Hsu HK, Chang H et al. *Expression of estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer: immunohistochemical study.* *Anticancer Res* 1996; 16: 3803-3806.