



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**CARATTERISTICHE  
ULTRASONOGRAFICHE-ANAMNESTICHE  
E RISCHIO DI CANCRO ENDOMETRIALE IN PAZIENTI  
TAM-USER.**

**Dottorato di Ricerca in Oncologia**

**Curricula Ginecologia**

**XXXI Ciclo**

**Università “Sapienza” di Roma**

**Candidato**

**Maddalena Mallozzi**

**Tutor**

**Prof. Donatella Caserta**

# Indice

<b>1. Introduzione</b> .....	3
<i>1.1 Meccanismo d'azione del Tamoxifene</i> .....	3
<i>1.2 Applicazioni cliniche del Tamoxifene</i> .....	7
<i>1.3 Effetti indotti dal Tamoxifene sull'endometrio</i> .....	14
<i>1.4 Tamoxifene e Surveillance</i> .....	30
<b>1. Obiettivo dello studio</b> .....	47
<b>2. Materiali e metodi</b> .....	48
<b>3. Risultati</b> .....	52
<b>4. Discussione</b> .....	60
<b>5. Conclusioni</b> .....	64
<b>6. Bibliografia</b> .....	67

## **INTRODUZIONE**

### **Meccanismo d'azione del tamoxifene**

Il tamoxifene è un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERM) che compete selettivamente con i recettori  $\beta$  estrogenici.

Studi strutturali hanno permesso di evidenziare come il complesso tamoxifene-recettore induca una conformazione tale da non permettere il reclutamento di co-attivatori per la trascrizione genica, anzi, in molti tessuti bersaglio, tra cui il tessuto mammario, si evidenzia il reclutamento di co repressori (1).

Il tamoxifene (TAM), a livello mammario ha dunque azione anti-estrogenica e risulta essere, a tutt'oggi, il farmaco più usato nella terapia ormonale del tumore della mammella.

In questo modo è inibita l'espressione di geni estrogeno-indotti, inclusi quelli che sono implicati nel processo di proliferazione cellulare e trasformazione maligna del tumore estrogeno-dipendente. La molecola pertanto rallenta la crescita delle cellule tumorali, inibendo la loro progressione nella fase G1 del ciclo cellulare, esercitando quindi un'azione più citostatica che citotossica.

Il tamoxifene non è un antagonista puro del recettore degli estrogeni ma anzi, in vari distretti corporei esso si comporta come un parziale agonista.

Il parziale agonismo rappresenta un beneficio in alcuni distretti corporei come nel sistema scheletrico: nelle donne in menopausa aiuta a prevenire la

demineralizzazione ossea, diminuendo il numero di fratture e combattendo l'osteoporosi. Inoltre in donne che assumono tamoxifene, si può notare come il quadro sierico dei lipidi sia avvantaggiato con la diminuzione dei livelli delle LDL (2). Tuttavia l'azione agonista del tamoxifene (ma in parte anche quella antagonista) rappresenta la causa degli effetti avversi sull'utero, sia a livello endometriale, che a livello miometriale, determinando l'insorgenza di patologie sia benigne che maligne (figura1).

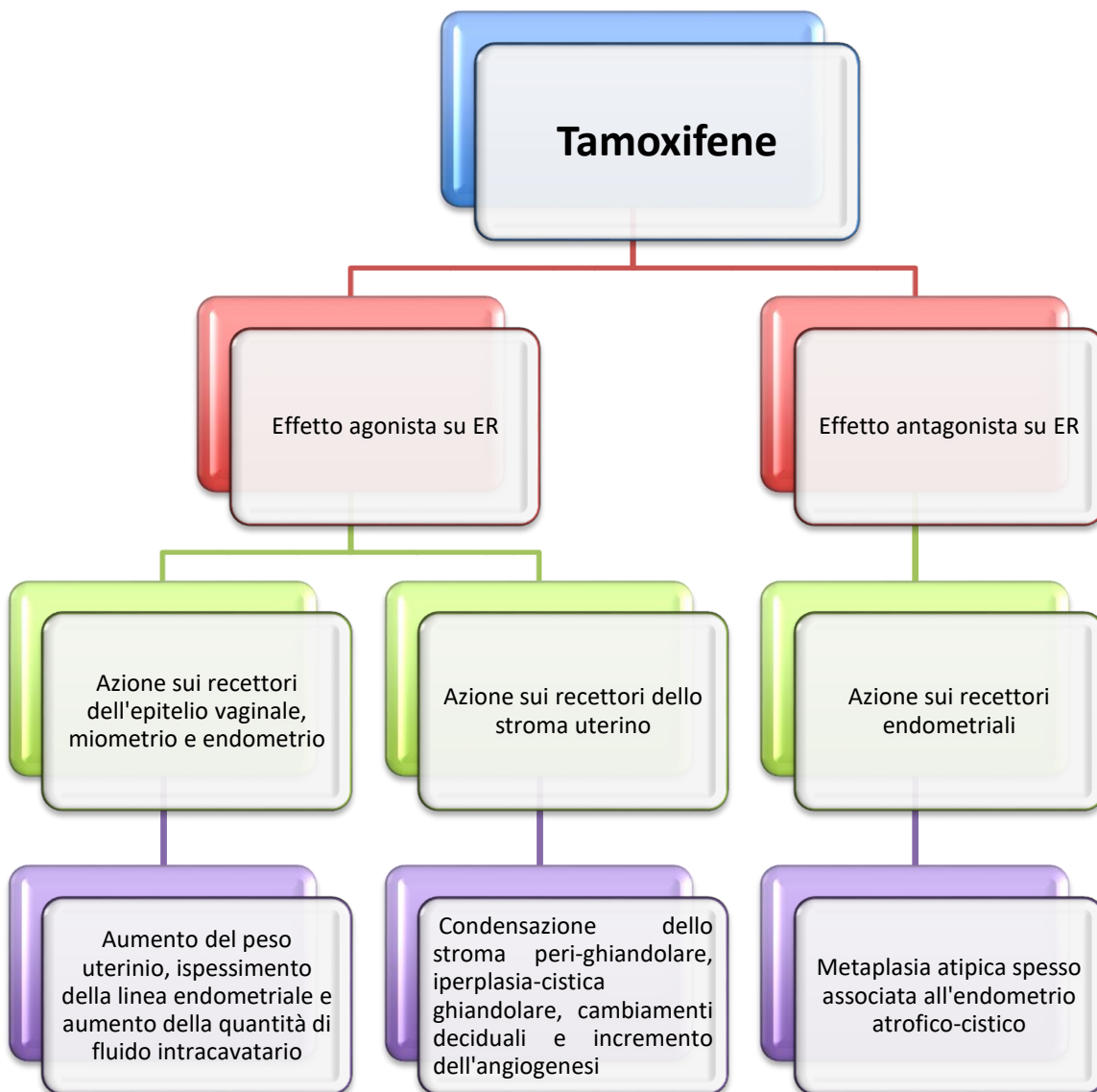


Figura 1. Meccanismi d'azione del Tamoxifene

Pertanto il Tamoxifene esercita la sua attività contro il cancro alla mammella principalmente interagendo con il recettore dell'estrogeno; Tuttavia, il suo meccanismo di azione è complesso e non completamente compreso. Questo composto presenta, infatti, una vasta gamma di interazioni biologiche che potrebbero, quindi, spiegare la sua attività nei tumori ER-negativi, così come alcuni dei suoi effetti avversi (figura 2).



Figura 2: TGFβ= Trasforming growth factor; PCK=protein chinasi; PLC=fosfolipasi C; IGF-1= Insulin like growth factor;FGF= fibroblast growth factor ; IGF-BP= Insulin like growth factor Binding Protein

Sull'endometrio il tamoxifene induce l'angiogenesi non cancro-correlata .

Questo effetto è dimostrato sia dall'induzione del fibroblast growth factor (FGF) e dell'adrenomedullina che da un aumento della densità vascolare (4). L'adrenomedullina, per l'endotelio endometriale umano è un fattore di crescita autocrino coinvolto nell'angiogenesi endometriale, ed influenzato esclusivamente dal TAM, non dagli estrogeni. Nel processo di carcinogenesi endometriale, l'effetto estrogeno-simile del tamoxifene sembra agire in una fase tardiva della promozione del tumore (5).

L'interazione del tamoxifene con i recettori dell'estrogeno all'interno dell'epitelio può essere responsabile dello sviluppo dei carcinomi, mentre l'azione sul stroma, per la crescita di sarcomi e tumori epiteliali-non epiteliali misti (6) .

Quest'ultimo fenomeno sembra essere confermato da un aumento del rischio di tumori non epiteliali negli utilizzatori della terapia sostitutiva ormonale e nei pazienti con tumori ovarici secernenti estrogeni (7,8).

I dati epidemiologici confermano anche l'esistenza degli stessi fattori di rischio per tumori epiteliali e misti (epiteliali-mesenchimali) (9).

## **Applicazioni cliniche del tamoxifene**

Il tamoxifene rimane il trattamento ormonale adiuvante standard per le donne in premenopausa con carcinoma mammario sensibile agli estrogeni (ER) (10).

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno recettori estrogeni (ER)- positivo (>1%) oppure recettori per progesterone (PgR) positivo (>1%); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo <1%).

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ER-positivi e/o PgR positivi, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia, dovrebbe essere considerata in prima istanza una ormonoterapia adiuvante con tamoxifene 20 mg/os/die per 5 anni (64).

L'aggiunta di soppressione ovarica (ottenibile nella maggior parte dei casi con LH-RHa oppure con chirurgia o radioterapia) al tamoxifene non ha evidenziato nello studio SOFT un vantaggio statisticamente significativo (65).

Nella pratica clinica, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene va valutata in base al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche della paziente (età) e del tumore (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67);

pertanto, nelle donne in premenopausa o perimenopausa con tumore HER-2 negativo e recettori ormonali positivi a basso rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione, mentre nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER-2 negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene deve essere presa in considerazione (66).

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con un inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione rispetto al tamoxifene.

Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni potrebbe essere presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con ER-positivi e/o PgR-positivi ancora in premenopausa o perimenopausa, valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente.

Il concetto di 5 anni come durata ottimale della terapia adiuvante con tamoxifene è stato dunque recentemente messo in discussione, con uno spostamento verso una terapia estesa per un totale di 10 anni in donne ad alto rischio (11, 12).

Nelle pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma della mammella operato positivo ai recettori estrogenici e/o progestinici,



i benefici della terapia estesa, in termini di riduzione della recidiva locale e di miglioramento della sopravvivenza libera da cancro mammario, erano originariamente identificati nell'ampio studio ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) (13) e successivamente confermati dai dati BritishaTTom (Adjuvant Tamoxifen: To Offer More?) (14), dove si rilevava che le pazienti traenti il massimo vantaggio dall'estensione della terapia con tamoxifene sono le più giovani ad elevato rischio elevato di patologia (15, 16) . Nelle donne in premenopausa alla diagnosi di carcinoma mammario infiltrante, trattate con tamoxifene per 5 anni, le quali durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene sono andate in menopausa, il trattamento con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene determina un vantaggio in tasso di sopravvivenza libero da malattia (disease free survival – DFS) superiore a quello riportato nelle donne in postmenopausa alla diagnosi, in una analisi per sottogruppi non pianificata dello studio MA-17 (67).

Il trattamento quindi con antiaromatasi dopo 5 anni di tamoxifene deve essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente.

Non esistono dati a supporto della prosecuzione della terapia ormonale oltre il quinto anno in pazienti in premenopausa trattate con 5 anni di soppressione ovarica+tamoxifene o exemestane. In queste pazienti la prosecuzione della terapia ormonale con Tamoxifene o inibitori dell'aromatasi potrebbe essere considerata sulla base del rapporto rischio-beneficio e previa verifica dello stato

menopausale. Nelle pazienti candidate a proseguire terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi si rende necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con ripetuti dosaggi di FSH ed estradiolo per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di post-menopausa.

Nelle donne con tumori con recettori per gli estrogeni positivi, il tamoxifene riduce significativamente il rischio annuale di recidive del 39% e di morte per tumore della mammella del 30% rispetto al controllo, indipendentemente dall'utilizzo della chemioterapia, dall'età, dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e dallo stato del recettore per il progesterone.

Ad un follow-up di 15 anni, tamoxifene per 5 anni determina una riduzione assoluta di rischio di recidive e di morte del 13,2 % e del 9,2% rispettivamente (68).

In post menopausa tamoxifene può essere somministrato per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione per ulteriori 2-3 anni (69, 70).

In post menopausa il tamoxifene è alternativo agli inibitori dell'aromatasi nelle seguenti condizioni:

- per le pazienti che rifiutano gli inibitori dell'aromatasi;
- per le pazienti per le quali è controindicato l'uso degli inibitori dell'aromatasi o che sviluppano tossicità gravi (particolarmente di tipo muscolo-scheletrico).

L'inizio della terapia con tamoxifene è generalmente post chirurgica. Se è indicata anche una chemioterapia adiuvante, la somministrazione del

tamoxifene deve essere iniziata in sequenza, ovvero dopo il termine della stessa (71).

Relativamente alla durata della somministrazione di tamoxifene per più di 5 anni, sono stati riportati i risultati aggiornati di due studi. Lo studio ATLAS (13) è stato condotto su 12894 donne con carcinoma mammario (ER positivo, negativo o non noto) che, al termine dei 5 anni di ormonoterapia adiuvante con tamoxifene, sono state randomizzate a interrompere tale trattamento oppure a proseguirlo per ulteriori 5 anni. I dati di efficacia sono stati calcolati includendo le 6846 pazienti con malattia ER-positiva, mentre i dati di sicurezza sono stati ottenuti valutando il totale delle pazienti (con stato ER negativo, positivo o non noto). Tra le 6846 donne con carcinoma mammario ER positivo, la prosecuzione con tamoxifene per ulteriori 5 anni ha determinato una riduzione del rischio di recidiva (617 recidive nelle 3428 donne randomizzate alla prosecuzione vs 711 nei 3418 controlli,  $p=0,002$ ), di mortalità per carcinoma mammario (331 vs 397 morti,  $p=0,01$ ) e di mortalità per ogni causa (639 vs 722 morti,  $p=0,01$ ). Tale riduzione appare più marcata dopo 10 anni dalla diagnosi (recurrence rate ratio [RR] 0,90 [95% CI 0,79-1,02]) durante gli anni 5-9 e 0,75 [0,62-0,90] negli anni successivi; breast cancer mortality RR 0,97 [0,79-1,18] durante gli anni 5-9 e 0,71 [0,58-0,88] negli anni successivi).

Il rischio cumulativo di carcinoma dell'endometrio calcolato sulla totalità delle pazienti arruolate (12894) durante gli anni 5-14 era del 3,1% (mortalità 0,4%)

per le donne randomizzate a proseguire il trattamento verso il 1,6% (mortalità 0,2%) del braccio di controllo (aumento assoluto della mortalità del 0,2%).

Recentemente sono stati presentati i risultati aggiornati dello studio aTTOM in cui, tra il 1991 e il 2005, 6953 pazienti (2755 con ER positivo e 4198 con ER non determinato) che avevano assunto tamoxifene per 5 anni, sono state randomizzate ad interrompere tale trattamento o a proseguire tamoxifene per ulteriori 5 anni.

La somministrazione di tamoxifene per 10 anni ha portato ad una riduzione del numero di recidive di carcinoma mammario (580 pazienti delle 3468 vs 672 delle 3485;  $p=0,003$ ); tale riduzione è risultata tempo-dipendente, con una RR(rate ratio) di 0,99 durante gli anni 5-6 (IC 95%: 0,86-1,15), di 0,84 negli anni 7-9 (IC 95%: 0,73-0,95) e di 0,75 nei successivi (IC 95%: 0,66-0,86).

Il trattamento più lungo ha ridotto anche la mortalità per tumore mammario (392 decessi vs 443, dopo la recidiva;  $p=0,05$ ), con una RR di 1,03 (IC 95%: 0,84-1,27) negli anni 5 -9 e di 0,77 (IC 95%:0,64-0,92) successivamente, e la mortalità globale (849 decessi vs 910;  $p=0,1$ ), con una RR di 1,05 (IC 95%: 0,9-1,2) negli anni 5-9 e di 0,86 (IC 95%: 0,75-0,97) successivamente. Durante lo studio, sono stati diagnosticati 102 vs 45 tumori endometriali (RR=2,20, IC 95%: 1,31-2,34;  $p < 0,0001$ ), con 37 (1,1%) vs 20 (0,6%) decessi (rischio assoluto 0,5%;  $p=0,02$ ) (72).

Artralgie delle piccole articolazioni sono state segnalate con l'utilizzo di tamoxifene generico ed in uno studio le pazienti che sviluppavano questi sintomi

venivano trattate con Nolvadex per 6 mesi e poi nuovamente con tamoxifene generico per 6 mesi. L'incidenza di artralgie si è osservata nel 13,2% dei casi e regrediva con Nolvadex. Gli autori ipotizzano un possibile effetto scatenante dell'eccipiente di tamoxifene generico o uno protettivo dell'eccipiente di Nolvadex (73).

Per quanto riguarda la farmacocinetica il tamoxifene viene metabolizzato dal sistema enzimatico p450 con liberazione dei metaboliti attivi. Studi di farmacogenomica hanno evidenziato che determinati polimorfismi del gene CYP2D6, responsabile del metabolismo del farmaco, si associerebbero ad una sua ridotta efficacia (74, 75) mentre alcuni polimorfismi di CYP2C19 ne aumenterebbero l'attività, ovvero aumenterebbero la concentrazione plasmatica della forma attiva del tamoxifene e sembrerebbero associati ad una aumentata efficacia.

Recentemente sono stati presentati dati relativi ad una parte della popolazione dello studio di fase III randomizzato TEAM sottoposta al trattamento con tamoxifene dove è stata riscontrata un'associazione tra polimorfismi di CYP2C19 e recidiva, mentre questo non è accaduto per il polimorfismo CYP2D6 (76).

I dati non sono ancora conclusivi e sono necessari ulteriori studi prospettici prima che la valutazione del polimorfismo di questi geni possa essere utilizzata per la scelta della terapia ormonale.

Gli antidepressivi inibitori selettivi del re-uptake della serotonina utilizzati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono

tamoxifene o per sindrome depressiva , possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6. In uno studio è stata dimostrata un'interazione clinicamente significativa tra tamoxifene e inibitori di CYP2D6(paroxetina e fluoxetina) con aumento del rischio di recidiva di carcinoma mammario nelle pazienti che facevano un uso concomitante dei due farmaci (HR=1,92;p<0,001) (77).

Al momento quindi, se c'è indicazione all'utilizzo di un SERM in pazienti in trattamento con tamoxifene, sarebbe preferibile prescrivere citalopram, escitalopram e venlafaxina in attesa di ulteriori dati. Altri studi hanno dimostrato l'assenza di correlazione tra efficacia di tamoxifene e polimorfismi genici del sistema CYP450 .

### **Effetti indotti dal Tamoxifene sull'endometrio**

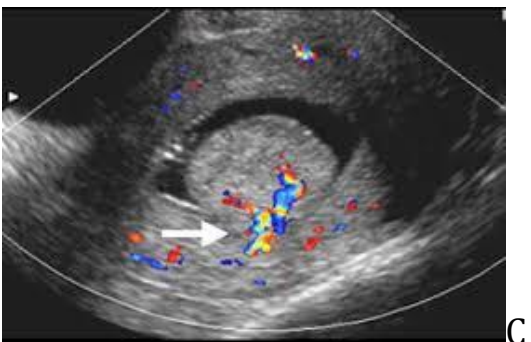
Il tamoxifene stimolando l'endometrio può comportare l'insorgenza di un ampia gamma di lesioni, da quelle benigne come polipi dell'endometrio, iperplasia endometriale, endometrio atrofico-cistico, adenomiosi e crescita di fibromi uterini, nonché trasformazioni maligne in carcinoma endometriale e sarcoma uterino.

#### *Polipi endometriali*

Sono la più comune patologia endometriale benigna riscontrata nelle pazienti TAM-users, con un'incidenza compresa tra 8-36% contro lo 0-10% delle donne

non trattate.

Sono sospettabili all'ecografia transvaginale che dimostra un'area iperecogena e/o vacuolata di ispessimento endometriale, un'interruzione della midline endometriale con il comparire di una forma a "birillo" di essa delimitata ed il Color Doppler US può mostrare l'asse vascolare nel peduncolo del polipo (Fig. 3) che può risultare d'aiuto per la diagnosi (30).



*Figura 1:*

*Sezione ecografica longitudinale dell'utero:*

*A midline endometriale lineare normale;*

*B midline endometriale interrotta da lesione iperecogena riferibile a polipo endometriale;*

*C sezione trasversale: asse vascolare unico nel peduncolo del polipo (indicato dalla freccia).*

Nelle pazienti trattate con TAM, i polipi sono un po' diversi da quelli osservati nelle pazienti non trattate. Sono più traslucidi, edematosi, e microscopicamente più fibrotici, con meno cellule stromali. La metaplasia mucinosa è un reperto istologico frequente, che si associa spesso a polipi di grandi dimensioni e terapia ormonale da lungo tempo. Spesso, nei polipi, si osservano contemporaneamente aree con ghiandole inattive (cistiche) e aeree con ghiandole iperplastiche e talvolta con alterazioni atipiche iperplastiche e neoplastiche. Ciò indica un possibile potenziale neoplastico del polipo endometriale che può rappresentare un passo nella carcinogenesi endometriale (31) .

Questi polipi hanno un aumentato tasso di malignità, 3-10.7% comparato con quello delle formazioni polipoidi della popolazione generale, 0,48% (32, 33).

### *Iperplasia endometriale*

L'iperplasia endometriale è definita come una proliferazione di ghiandole di dimensioni e forma irregolari conseguente a squilibri ormonali caratterizzati da iperestrogenismo assoluto o relativo. L'iperplasia endometriale può essere



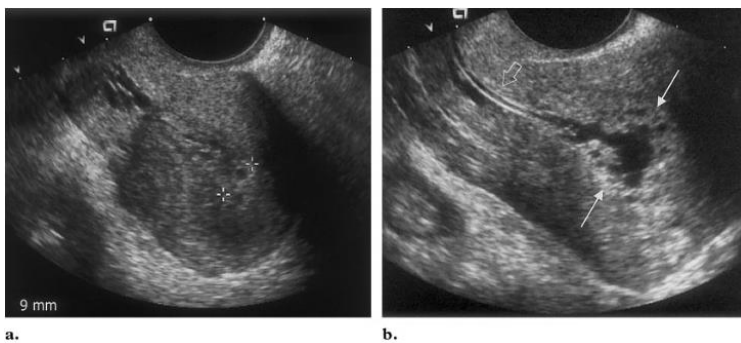
classificata, in base alla complessità e all'affollamento del quadro ghiandolare, in iperplasia semplice e complessa.

L'iperplasia semplice (precedentemente definita come iperplasia cistica o lieve) è una lesione proliferativa con minimo affollamento e complessità ghiandolare ma con abbondante stroma tra le ghiandole.

1. L'iperplasia complessa (precedentemente definita iperplasia moderata) è una lesione proliferativa con evidente sovraffollamento ghiandolare senza corrispettivo aumento stromale, ma con significativi segni di proliferazione e stratificazione. Nelle iperplasie complesse le ghiandole possono variare di dimensioni e la minima componente stromale può essere visibile tra le ghiandole. L'iperplasia endometriale viene ulteriormente classificata in base alla presenza di atipie cellulari. L'atipia si riferisce a cellule epiteliali allargate, ipercromiche con nucleoli prominenti e un aumento del rapporto nucleo/citoplasma. L'atipia cellulare è il fattore prognostico più importante per la progressione del carcinoma. Una classificazione più semplice per l'iperplasia endometriale è stata raccomandata sulla base dell'importanza dell'atipia citologica: *iperplasia senza atipie* e *iperplasia atipica* (precedentemente iperplasia severa o iperplasia adenomatosa) (34).

L'incidenza di iperplasia endometriale in menopausa in pazienti TAM-users è notevolmente più alta 1.3-20% se comparata a quella che si riscontra nelle pazienti in menopausa non trattate con il tamoxifene, 0-10%.

L'ecografia transvaginale mostra un ispessimento ben definito della linea endometriale che può essere o meno accompagnato dalla presenza di cisti (FIG. 4a). La sonoisterografia mostra l'ispessimento diffuso e liscio dell'endometrio (FIG. 4b) il cui quadro, però, non può essere facilmente distinto dal carcinoma, per tali ragioni è necessariamente richiesto uno studio isteroscopico con eventuale biopsia.



*Figura 4: (A) L'immagine ecografica mostra un endometrio ispessito con aree cistiche. (B) La sonoisterografia mostra endometrio circonfenzialmente ispessito (freccie chiuse) che contiene aree cistiche. Un catetere (freccia aperta) è posto nella cervice.*

All'isteroscopia, l'iperplasia endometriale risulta più spessa rispetto al tipico aspetto traslucido della mucosa rosa-grigia del normale endometrio proliferativo. Può anche essere polipoide. Possono riscontrarsi piccole cisti e i sinusoidi congesti e dilatati possono essere osservati appena sotto la superficie.

L'esame istopatologico mostra ghiandole endometriali affollate e con architettura complessa, possono essere presenti atipie cellulari nel qual caso si farebbe diagnosi di iperplasia endometriale atipica. Marcate atipie citologiche, elevato indice mitotico e marcata stratificazione cellulare sono

caratteristiche dell'iperplasia atipica, evolvente verso il cancro (iperplasia adenomatosa atipica) (35)

### Atrofia cistica dell'endometrio

Conosciuta anche come <sup>[L]</sup><sub>SEP</sub> 'mucosa da tamoxifene' potrebbe essere il risultato del complesso meccanismo d'azione del tamoxifene che include sia gli effetti agonisti che antagonisti sull'endometrio, come pure meccanismi non legati ai recettori per gli estrogeni. L'atrofia cistica è un processo benigno, diagnosticato istologicamente quando sono presenti più spazi cistici (ghiandole dilatate) allineate su di un epitelio atrofico e circondata da uno stroma fibroso.

L'endometrio atrofico di solito appare molto sottile all'immagine ecografica, tuttavia, la presenza di cisti endometriali può portare ad una misurazione della linea endometriale falsata (FIG.5a). Secondo uno studio, nel 17% delle donne trattate con tamoxifene in postmenopausa, con endometrio ispessito (>5 mm) la causa è l'atrofia cistica endometriale (36).

Alla sonoisterografia, le cisti dell'endometrio possono essere visibili e distinte dalle altre condizioni patologiche intraluminali (Fig. 5b).

All'isteroscopia l'endometrio appare bianco ma ipervascolarizzato, con diffuse protuberanze (Fig. 5c) (37).

All'esame istopatologico, queste protuberanze sono identificate come dilatazioni ghiandolare cistica (Fig. 5d). A volte, i cambiamenti dell'atrofia cistica endometriale sono così importanti che l'aspetto di un endometrio cistico può essere confuso con aree diffuse o focali di addensamento endometriale anche alla sonoisterografia (38).

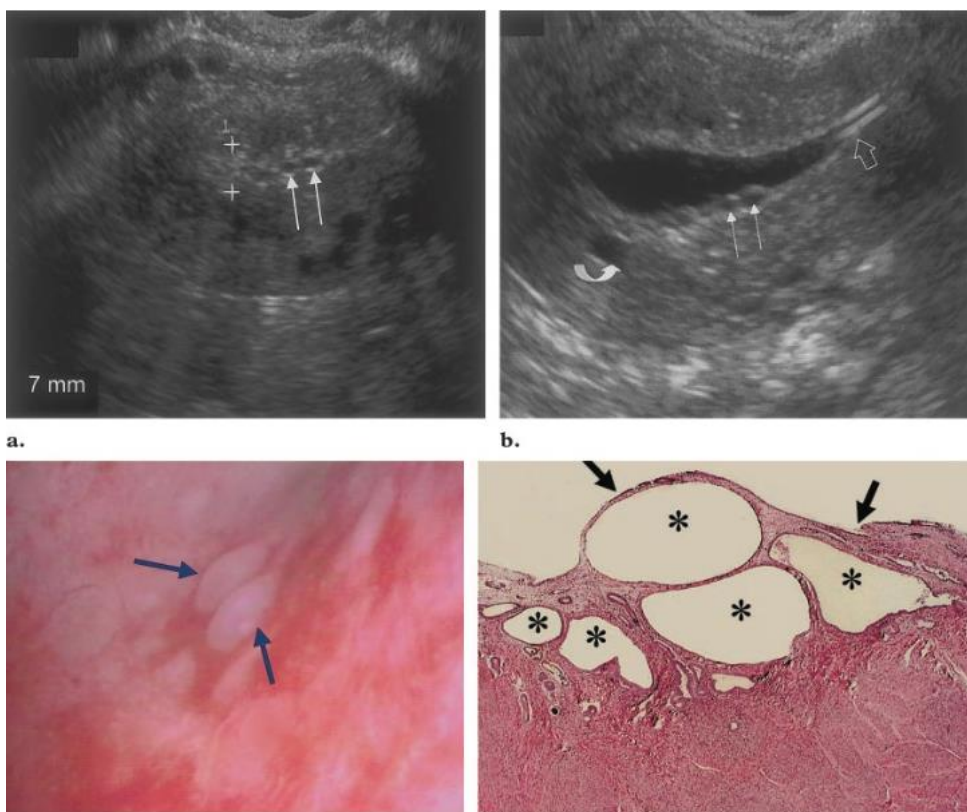


Figura 5 : (A) L'immagine US transvaginale sagittale mostra un'ispessimento endometriale di 7 mm con alcune cisti (freccie). (B) La sonoisterografia sagittale mostra una parete posteriore leggermente irregolare a causa delle cisti endometriali (freccie rettilinee). Le cisti miometriali (freccia curva) sono suggestive di adenomiosi. Un catetere (freccia aperta) è nella cervice. (C) La fotografia ottenuta all'isteroscopia mostra protuberanze sparse, quasi trasparenti (freccie), che scompaiono tipicamente alla biopsia diretta. (D) L'istologico (ingrandimento originale, 25, ematossilina-eosina) mostra ghiandole endometriali dilatate cistiche (\*) sotto la superficie (freccie). Sono allineati con un solo strato di cellule epiteliali inattive, basse e cuboidali.

### *Fibromi o Leiomiomi sottomucosi*

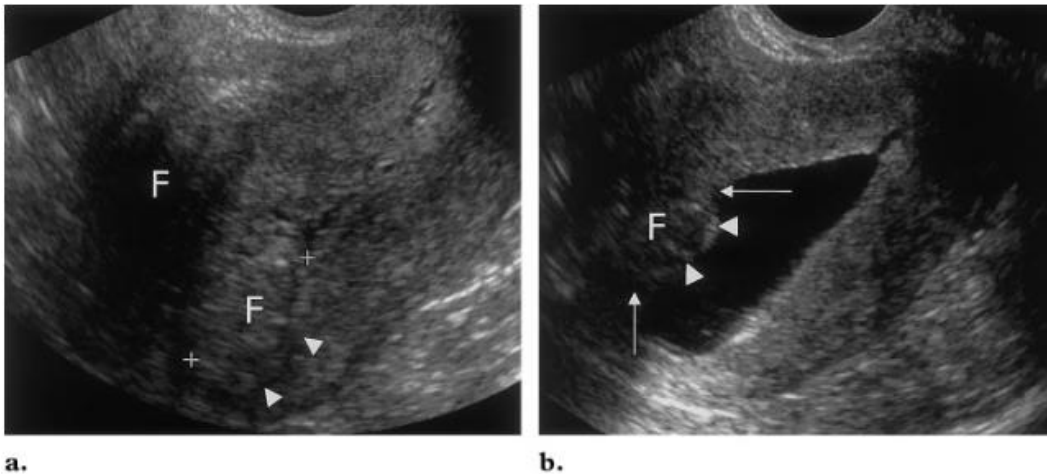
I Leiomiomi o fibromi uterini sono neoformazioni uterine di tipo benigno di varia forma e volume. Sono comuni nelle donne TAM-users in post-menopausa. Mentre si accrescono, i fibromi submucosi possono sporgere nella cavità endometriale.

All'ecografia transvaginale, un fibroma submucoso può apparire ipoecogeno o mostrare un'ecogenicità eterogenea e spesso dimostrare un'attenuazione acustica (Fig. 6a). La massa sporgente può spostare o distorcere l'endometrio o causare un'immagine falsata di ispessimento endometriale.

Alla sonoisterografia, un fibroma sottomucoso viene considerato come una struttura rotondeggiante derivante dal miometrio. Solitamente si può ben identificare l'ecogenicità della sottostante linea endometriale (Fig. 6b) (39).

Di solito appare ampiamente attaccato al miometrio, ma può anche essere peduncolato.

All'isteroscopia, i fibromi appaiono come masse arrotondate di estensione variabile che protrudono nella cavità endometriale. I fibromi possono essere vascolarizzati ma tendono ad avere una consistenza più compatta rispetto al polipo endometriale. Per aiutare a differenziare i fibromi dai polipi, durante l'isteroscopia si sonda spesso la lesione con una pinza per determinare la sua consistenza.



*Figura 6: Leiomioma submucoso (A) L'immagine ecografica transvaginale sagittale mostra un utero ingrandito con fibromi (F). Un fibroma di 2 cm che sposta l'eco dell'endometrio posteriormente (punte delle frecce). (B) La sonoisterografia sagittale mostra un endometrio sottile (teste frecce) che sovrasta il fibroma(F), che sporge dal miometrio con un'ampia base d'attacco(frecce).*

### *Adenomiosi*

L'adenomiosi è caratterizzata dalla presenza di stroma e ghiandole endometriali all'interno del miometrio. Nelle donne che assumono tamoxifene, c'è una maggiore prevalenza di adenomiosi (40).

Le caratteristiche di adenomiosi riportate all' ecografia transvaginale nelle donne non sottoposte a tamoxifene , comprendono: l'ingrandimento uterino, l'ispessimento asimmetrico della parete anteriore o posteriore dell'utero, una ecostruttura miometriale disomogenea , spazi cistici o lacune anecogene nel contesto del miometrio spesso circondate da un alone iperecogeno ; Interfaccia endometrio-miometrio sfumata ("shaggy endometrial line"), tale che la misura dello spessore della rima endometriale può risultare difficoltosa ed imprecisa.

Alcuni di questi cambiamenti uterini sono osservati anche nelle donne trattate con tamoxifene, fino ad ora, nessun studio ha correlato i risultati ecografici con quelli provenienti da esemplari istopatologici. Queste caratteristiche creano difficoltà a ottenere una misurazione accurata dello spessore endometriale. L'adenomiosi può quindi far apparire la linea endometriale falsamente ispessita, rendendo inaffidabile l'ecografia transvaginale.

Alla sonoisterografia, i cambiamenti tipici dell'adenomiosi, incluse le piccole cisti, appaiono all'interno del miometrio e rappresentano l'ispessimento apparente dell'endometrio all'ecografia transvaginale.

L'ispessimento è caratterizzato istopatologicamente come iperplasia del muscolo liscio che circonda le ghiandole endometriali ectopiche.

### *Carcinoma endometriale*

I carcinomi endometriali sono stati classificati come tipo I o tipo II, secondo la definizione di Bokhman, sulla base di osservazioni cliniche, endocrine e epidemiologiche.

*I tumori di tipo I* sono associati all'eccesso di estrogeni, all'obesità, alla positività ai recettori ormonali e all'iperplasia endometriale, sono moderatamente o altamente differenziati e hanno generalmente una prognosi favorevole.

*I tumori di tipo II* sono più comuni nelle donne non obese, si manifestano in

assenza di disturbi endocrini e metabolici, sono associati ad un endometrio atrofico, sono scarsamente differenziati e hanno prognosi meno favorevole (41).

Sulla base delle caratteristiche istologiche l'OMS li classifica in:

-*Tumori epiteliali* (endometriodi, a cellule sierose, a cellule chiare, mucinose, squamose, a cellule transitorie, a piccole cellule e indifferenziati),

-*Tumori misti epiteliali e mesenchimali* (ad es. Carcinosarcomas)

-*Tumori mesenchimali* (es. Tumori stromali endometriali e muscoli lisci),

-*Malattie trofoblastiche gestazionali*

-*Altri tumori maligni*(42)

I fattori di rischio attualmente riconosciuti sono (43)

- .Età: fattore di rischio indipendente. Iqbal et al hanno dimostrato che il RR per cancro endometriale è basso (RR1,19) nelle donne che ricevono Tamoxifene al di sotto dei 50 anni ma è significativamente più alta nelle pazienti con età superiore ai 50 aa (RR 3,32) (44)



- terapia estrogenica sistemica;
- menopausa tardiva: >55 anni (RR 2);
- menarca precoce (risk not available);
- nulliparità (RR 2);
- PCOS (RR 3);
- Obesità: BMI>30 (RR 2-4);
- Diabete (RR 2);
- Ipertensione (risk not available)
- Sindrome di Lynch: rischio dal 27 al 71% di sviluppare cancro dell'endometrio ne corso della vita;
- Sindrome di Cowden: rischio dal 13 al 19% di sviluppare cancro dell'endometrio ne corso della vita;
- Familiarità per tumori all'endometrio, ovaio, mammella e colon;
- Terapia antidepressiva

Le pazienti affette da cancro della mammella hanno un rischio aumentato di sviluppare patologia endometriale anche se non effettuano la terapia ormonale (45).

I fattori coinvolti non sono stati ben stabiliti ma sembrerebbe essere legato ad uno stato iperestrogenico e ad una predisposizione genetica che correlerebbero le due patologie.

La terapia con tamoxifene è associata ad un aumento del rischio di sviluppo del cancro endometriale. In accordo con il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 trial, il tasso annuo di tumore endometriale è di 1,6 per 1.000 nelle TAM-users, con un rischio relativo di 2,2 comparato con i tassi di tumore endometriale della popolazione generale (46).

La maggior parte dei casi segnalati di tumore endometriale nelle TAM-users erano in donne con sanguinamento vaginale (47).

All'ecografia transvaginale, la maggior parte dei carcinomi endometriali sono diffusi o parzialmente iperecogeni (48).

L'ispessimento dell'endometrio può essere ben definito (Fig. 7a). L'ispessimento endometriale irregolare o poco definito è generalmente suggestivo della malignità. Tuttavia, nelle donne sottoposte a trattamento con tamoxifene, a causa dell'adenomiosi sottostante, una scarsa definizione della linea endometriale non è una caratteristica diagnostica utile per la diagnosi del carcinoma endometriale.

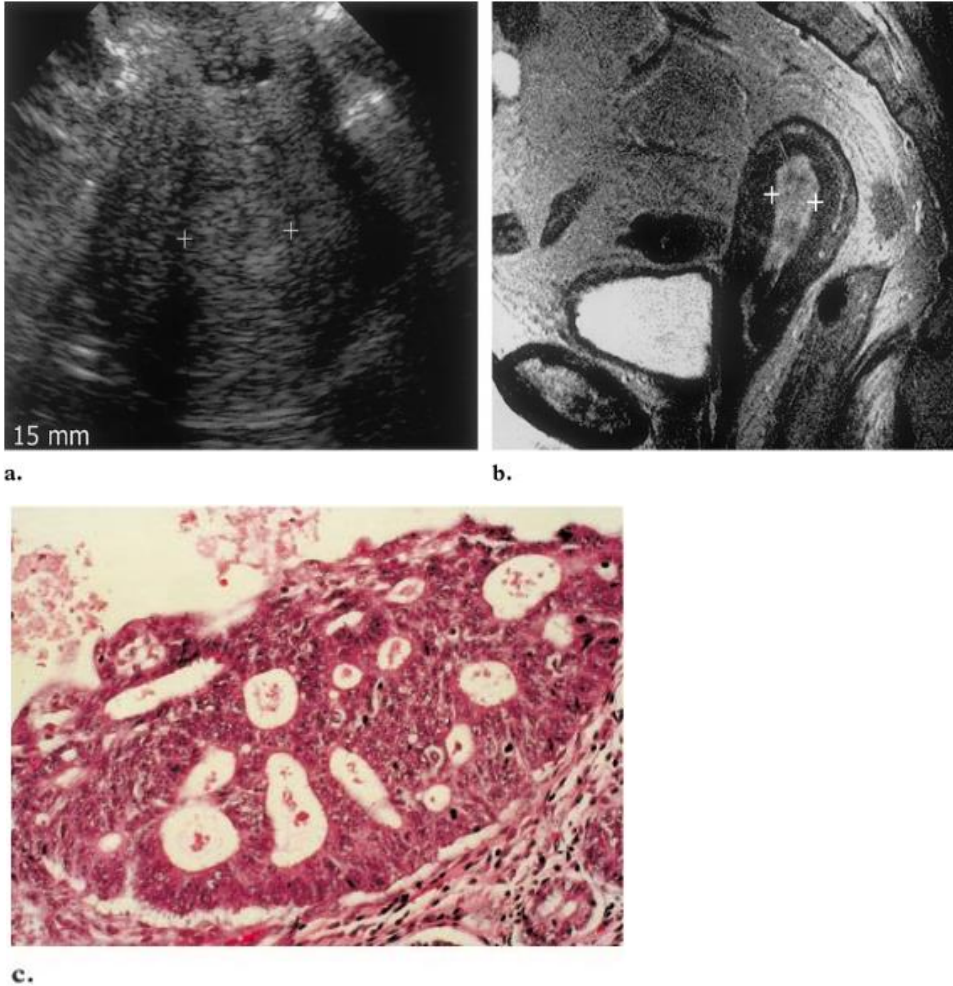
Alla sonoisterografia, una massa irregolare disomogenea o un endometrio irregolare focalmente ispessito è altamente suggestivo di carcinoma endometriale. La mancanza di distensibilità della cavità endometriale è stata descritta come un potenziale segno di carcinoma dell'endometrio (49) .

La risonanza magnetica (MR) risulta d'ausilio nella valutazione del carcinoma endometriale, in particolare nella stadiazione del cancro (Fig. 7b) (50) .

All'isteroscopia, i carcinomi endometriali sono tipicamente polipoidi, sessili o peduncolati. Il tumore è composto da un tessuto che spesso presenta una superficie granulata. Sembra opaco, secco, giallo pallido o bianco e friabile. Le aree giallo scure sono spesso cospicue in seguito alla necrosi o all'accumulo di cellule lipidiche di origine stromale tra le ghiandole neoplastiche. L'emorragia e l'ulcerazione sono comuni, soprattutto quando il tumore è poco differenziato e si possono osservare strutture vascolari anomale sulla superficie del tumore.

Allo studio istopatologico, ghiandole endometriali confluenti e fuse presentano architettura cribriforme e atipia nucleare (Fig. 7c).

Non è raro che si veda più di un processo patologico (polipo endometrio, iperplasia e carcinoma) in un determinato paziente. Pertanto, la valutazione completa dell'intero endometrio è essenziale.



*Figura 7: A) Ecografia transvaginale Sagittale. Si osserva un addensamento ben definito dell'endometrio. (B) L'immagine RM sagittale T2-ponderata mostra un endometrio spesso e ben definito. Non c'è evidenza di estensione del carcinoma oltre l'endometrio. (C) L'istologico (ingrandimento originale, 200, ematossilina eosina) mostra il carcinoma endometriale. Le ghiandole endometriali confluenti e fuse presentano architettura cribriforme e atipia nucleare. (Fig 7a e 7b): Carolyn Reinhold, MD, Dipartimento di Radiologia, McGill University, Montreal, Canada).*

Molti studi confermano che la maggior parte dei casi di tumori endometriali rilevati nelle pazienti trattate con tamoxifene sono di basso grado e stadio, senza

differenze di stadio, grado o sottotipo istologico rispetto alle pazienti non trattate (51).

Il cancro endometriale indotto dal tamoxifene è generalmente quello di tipo 1, il quale è per lo più dovuto ad una esposizione allo stimolo estrogenico esogeno o endogeno con un inadeguato stimolo antagonista generalmente dato dal progesterone. Tuttavia, altri studi hanno trovato, nelle pazienti TAM-users in postmenopausa, tumori endometriali più avanzati e con prognosi peggiori rispetto alle pazienti non trattate (52).

Inoltre, questi studi hanno mostrato un aumento di istologie sfavorevoli tra cui carcinosarcoma, adenosarcoma e tumori mulleriani misti, con conseguente stadio più avanzato alla diagnosi e peggior sopravvivenza (53).

Alla luce di tali risultati, appare evidente come le donne sottoposte al trattamento con Tamoxifene richiedano una sorveglianza stretta per prevenire la comparsa di lesioni maligne.

## **Tamoxifene e surveillance**

Il tamoxifene è classificato come modulatore selettivo dei recettori estrogenici (ER). L'efficacia del tamoxifene nel cancro della mammella sono dovuti al suo effetto antagonista sull' $\alpha$ -ER nel tessuto mammario. Tuttavia, gli effetti di agonismo sul  $\beta$ -ER nell'endometrio sono associati ad un'aumentata incidenza di anomalie dell'endometrio comprendenti iperplasia, atipia e malignità (17, 18).

Precedenti studi (19, 20) hanno dimostrato che gli effetti uterotropici del tamoxifene dipendono sia dalla dose che dalla durata. Attualmente sono poche le prove che esaminano l'aumentato rischio di tumore endometriale nei pazienti trattati con tamoxifene per 10 anni (terapia estesa). Il valore della sorveglianza uterina per i pazienti che ricevono tamoxifene rimane una fonte di dibattito (21,22).

Attualmente, in relazione al rischio di neoplasie endometriali e sorveglianza endometriale nella terapia estesa con tamoxifene, tutte le linee guida internazionali indicano chiaramente che tutti i pazienti richiedono una consulenza pre-trattamento per quanto riguarda il rischio associato di neoplasie endometriali e consigliano di riportare qualsiasi anormale sintomatologia ginecologica, principalmente di emorragia vaginale, che può svilupparsi (23).

Tutti i pazienti che presentano sintomi ginecologici anormali imputabili al tamoxifene devono essere opportunamente studiati ma rimane tuttavia non chiaro come i pazienti asintomatici debbano essere controllati. Attualmente non è raccomandato lo screening di donne asintomatiche che eseguono terapia con

tamoxifene e rimane inoltre controverso il metodo più appropriato di sorveglianza. La valutazione dello spessore endometriale (ET) utilizzando la transvaginalultrasonografia (TVUS) è non invasiva e accessibile.

Negli ultimi anni la TVUS ha significativamente aumentato la capacità e l'accuratezza della diagnosi e il management delle anomalie intrauterine. Nelle donne con sanguinamento postmenopausale una semplice misurazione dello spessore endometriale può discriminare le donne che sono a basso o alto rischio di cancro endometriale, con uno spessore endometriale di 4 mm (24,25).

Nel gruppo di pazienti ad alto rischio come ad esempio quelle con uno spessore endometriale di 5 mm o più, una valutazione della morfologia e vascolarizzazione usando la scala dei grigi e la vascolarizzazione doppler con o meno l'ausilio della sonoisterografia (istillazione di soluzione salina o gel nella cavità uterina durante l'ecografia) può ulteriormente contribuire nella stima del rischio di patologia e in particolare della patologia cancerosa (26, 27) Tuttavia, la sua accuratezza è bassa nelle pazienti tam user in quanto il tamoxifene stimola le ghiandole subendometriali causandone l'allargamento, per cui lo spessore endometriale può essere aumentato anche in assenza di malignità (28, 29).

Lo scopo della sorveglianza delle pazienti sottoposte al trattamento con tamoxifene è quello di individuare eventuali carcinomi uterini in fase precoce e i loro cambiamenti precancerosi associati, consentendo quindi di ridurre al minimo la morbilità e la mortalità associate al cancro dell'endometrio e al suo

trattamento.

Nel considerare quali tecniche dovrebbero essere impiegate per esaminare le donne asintomatiche che assumono tamoxifene, sono stati considerati i più applicabili, l'ecografia transvaginale (TSV), la sonoisterografia e l'isteroscopia.

#### *Ecografia transvaginale:*

L'endometrio è facilmente riconoscibile con l'ecografia pelvica trans vaginale (TVS): esso appare come una linea mediana a maggior ecogenicità rispetto al circostante miometrio. Per lo studio dell'endometrio e la misurazione del suo spessore, occorre ottenere una scansione longitudinale mediana dell'utero e visualizzarne l'intera estensione dal fondo all'orifizio uterino interno. Le "calibri" dovrebbero essere collocate al livello delle due interfacce opposte endometriale-miometrale, in un'immagine adeguatamente ingrandita, e l'endometrio deve essere misurato dove sembra essere al suo massimo spessore perpendicolare alla linea mediana dell'endometrio. La misura dello spessore totale del doppio strato deve essere riportata in millimetri, arrotondata fino ad un punto decimale. Quando è presente fluido intracavitario, occorre misurare lo spessore di entrambi i singoli strati e la somma viene registrata. Se l'endometrio è ispessito asimmetricamente, i più grandi spessori dell'endometrio anteriore e posteriore devono essere riportati separatamente. Quando l'endometrio non può essere visto chiaramente nella sua interezza, deve essere riportato come "non misurabile"



e nessun tentativo di misurarlo. La percentuale di casi in cui l'endometrio non può essere misurato può essere pari a 10% (54).

Quando presente una patologia intracavitaria deve essere registrato lo spessore totale dell'endometrio compresa la lesione. Tuttavia, se un mioma intracavitario è chiaramente identificato, il mioma non deve essere incluso nella misurazione dello spessore dell'endometrio. Le lesioni intracavitarie dovrebbero essere misurate in millimetri, arrotondate fino ad un punto decimale. Il volume della lesione può essere calcolato dalla somma dei tre diametri ortogonali (ottenuti tracciando tre perpendicolari) utilizzando la formula per un ellissoide prolato ( $d1 \times d2 \times d3 \times 0.523$ ).

In base alla Consensus Opinion pubblicata dall' International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group (figura 8) (55).

l'esame della morfologia endometriale include la valutazione della:

*-Ecogenicità dell'endometrio*, è descritta come iperecogenica, isoecogena o ipoecogena rispetto alla ecogenicità del miometrio. L'ecogenicità endometriale deve essere definita come "uniforme", se l'endometrio è omogeneo e con i lati anteriori e posteriori. Questa definizione comprende le diverse condizioni visibili attraverso il ciclo mestruale e la il pattern "monolayer" (a singolo strato sottile) riscontrato nella maggior parte delle pazienti in postmenopausa. Un endometrio "uniforme" comprende il modello a tre strati (trilaminare), così come l'endometrio omogeneo iperecogenico, ipocogeno e isoecogeno.

L'echogenicità è definita come "non uniforme" se l'endometrio appare eterogeneo, asimmetrico o cistico.

☐-*Linea mediana endometriale* (interfaccia acustica creata dall'apposizione dei 2 strati di endometrio), è definita come "lineare", se viene visualizzata un'interfaccia iperecogena rettilinea all'interno dell'endometrio, come "non lineare" se si vede un'interfaccia iperecogena ondulata, e come "irregolare" o "non definita" se manca l'interfaccia. In alcuni pazienti l'interfaccia endometriale viene meglio rilevata spingendo delicatamente la sonda transvaginale contro il corpo uterino, che fa scivolare le due superfici endometriali l'una contro l'altra ("sliding sign"). Questa tecnica può anche essere usata per aiutare a caratterizzare la patologia, in quanto piccole quantità di liquido nella cavità possono aiutare a delineare strutture nella cavità

-*Giunzione endometrio-miometriale*, che può apparire regolare, irregolare, interrotta o non definibile.

-*Fluido intracavitario*: descritto come anecogeno, a basso livello di ecogenicità, a vetro smerigliato o a ecogenicità mista, in base alle caratteristiche del liquido stesso. La quantità viene calcolata misurando il diametro maggiore sul piano sagittale.

*Eco-color-Doppler*: Il contenuto di colore nell'endometrio può essere valutato utilizzando il punteggio di colore internazionale di tumore ovarico (IOTA) applicato in precedenza alle masse ovariche.

Il color-score è una valutazione semiquantitativa soggettiva della quantità di flusso di sangue presente:

-Color score 1: assenza segnale di flusso di colore (che riflette il flusso di sangue nell'endometrio);

-Color score 2: presenza di minima quantità;

-Color score 3: presenza di moderata quantità;

-Color score 4: presenza di abbondante quantità.

Il pattern vascolare all'interno dell'endometrio è riportato in relazione alla presenza/assenza di "vasi dominanti" o di altri pattern specifici.

I vasi dominanti sono definiti come uno o più vasi distinti (arteriosi e / o venosi) che oltrepassano la giunzione endometrio-miometrio. Questi vasi possono presentare delle ramificazioni all'interno dell'endometrio, descritte come ordinate o disordinate / caotiche. I vasi dominanti possono presentarsi come un singolo asse (precedentemente denominato "segno dell'arteria pedunculata") con o senza ramificazioni. I diversi vasi dominanti possono avere una 'origine focale' a livello della giunzione endometrio-miometrio o possono avere una 'origine multifocale'.

Gli altri patterns vascolari all'interno dell'endometrio includono vasi sparsi (segnali di colore dispersi nell'ambito dell'endometrio ma senza origine visibile a dalla giunzione endometrio-miometrio) e flusso circolare.

Il problema però è che il tamoxifene induce significative riduzioni dell'impedenza al flusso sanguigno nella vascolarizzazione endometriale e subendometriale indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di patologia endometriale. Questo è probabilmente dovuto alla dilatazione del letto vascolare esistente (56) .

Unenhanced Ultrasound Examination of the Uterine Cavity

Echogenicity	Uniform				Non-uniform				
	Three-layer pattern	Hypoechoic	Isoechoic	Hyperechoic	With regular cystic areas	With irregular cystic areas	Without cystic areas	With regular cystic areas	With irregular cystic areas
Endometrial midline	Linear	Non-linear	Irregular	Not defined	Bright edge	Synechiae			
Endometrial-myometrial junction	Regular				Irregular	Interrupted		Not defined	
Intracavitary fluid	Anechoic or low level echogenicity		Groundglass appearance		Mixed echogenicity		Color Doppler		
Color Doppler	Vascular patterns				Other vascular patterns				
	Without branching	With branching	Focal origin	Multifocal origin	Score 1: no color	Score 2: minimal color	Score 3: moderate color	Score 4: abundant color	Circular flow

Enhanced Ultrasound Examination of the Uterine Cavity: Sonohysterography

Echogenicity of endometrial background / endometrial lesion	Uniform				Non-uniform				
	Hypoechoic	Isoechoic	Hyperechoic	With regular cystic areas	With irregular cystic areas	Without cystic areas	With regular cystic areas	Without irregular cystic areas	
Outline of endometrial background / endometrial lesion	Smooth	Endometrial folds	Polypoid	Irregular	Synechiae				
Endometrial lesion	Localized Base of lesion = 25% of endometrial surface	Extended Base of lesion ≥ 25% of endometrial surface	Pedunculated	Sessile	Myoma				
Color Doppler	Color score				Vascular patterns				
	Score 1: no color	Score 2: minimal color	Score 3: moderate color	Score 4: abundant color	Without branching	With branching	Circular flow	Focal origin	Multifocal origin



Figura 8 Elenco delle caratteristiche ecografiche rilevabili secondo i criteri IETA

Le donne con carcinoma mammario in trattamento adiuvante con tamoxifene mostrano frequentemente all'ecografia transvaginale un apparente ispessimento degli echi endometriali, con aspetti di disomogeneità (microcisti, fibrosi) che potrebbero essere suggestivi di carcinoma endometriale. La verifica a tappeto di questi quadri mediante isteroscopia o revisioni della cavità hanno dimostrato che nella stragrande maggioranza si tratta di quadri atrofici, con ispessimento e ipertrofia del connettivo subendometriale, assolutamente privi di significato patologico.

In definitiva il tamoxifene induce quadri ecografici falsi positivi, che possono portare ad un elevato tasso di accertamenti invasivi inutili.

### *Sonoisterografia*

La sonoisterografia consiste nell'instillazione di un fluido all'interno della cavità uterina che funge da contrasto negativo. La valutazione delle caratteristiche morfologiche endometriali e intracavitarie alla sonoisterografia viene effettuata usando le stesse definizioni descritte sopra.

La distensione della cavità uterina alla sonoisterografia è definita come "ottimale" se il liquido distende chiaramente la cavità, "sub-ottimale" se la cavità è appena allungata, "fallita" se invece non è presente alcun liquido nella cavità.

Lo spessore dell'endometrio è misurato come sopra descritto, e la sua ecogenicità è descritta come sopra illustrato. Il profilo endometriale è definito

“liscio” se la superficie endometriale appare regolare, a “pieghe endometriali” (aree ispessite multiple "ondulate", con profilo regolare) o “polipoide” se sono presenti profondi indentazioni.

L'endometrio è descritto come 'irregolare' se la superficie rivolta verso la cavità uterina è a cavolfiore o è strettamente dentata ('spiky').

La presenza di lesioni intracavitarie derivanti dal miometrio (di solito i fibromi) è definita dall'ecogenicità e dalla proporzione della lesione che si aggetta nella cavità uterina.

L'ecogenicità delle lesioni intracavitarie derivanti dal miometrio può essere uniforme o non uniforme.

La sonoisterografia è sempre più utilizzata per migliorare la capacità di diagnosticare le condizioni patologiche intrauterine e per risolvere le discrepanze tra ispessimento endometriale rilevato alle immagini ecografiche e i risultati insufficienti o non diagnostici alla biopsia endometriale. La sonoisterografia può quindi essere considerata un ottimo complemento per l'ecografia transvaginale, poiché definisce più chiaramente le lesioni endoluminali distinguendole in peduncolate o sessili e può essere utilizzata per distinguere meglio un'anomalia endometriale da una subendometriale.

### *Isteroscopia*

L'isteroscopia (ISC) è un esame di secondo livello che consente la valutazione

endoscopica del canale cervicale, della cavità uterina e della mucosa endometriale. Ogni isteroscopia deve essere preceduta dalla visita ginecologica, con accurata anamnesi, dall'ecografia transvaginale e dal tampone cervico-vaginale. Può essere distinta in:

*-Isteroscopia diagnostica:* generalmente precede sempre l'isteroscopia operativa per meglio precisare il tipo di lesione, la dimensione, la ripetitività, la morfologia e la sede, nonché l'eventuale concomitanza con altre patologie uterine. Prima di procedere si disinfetta la vagina, l'isteroscopio è collegato all'isteroinsufflatore o alla pompa per liquidi (in base al mezzo di distensione da utilizzare; CO<sub>2</sub>, soluzione fisiologica o fluidi a bassa viscosità), alla sorgente di luce e alla telecamera. A questo punto si introduce lo strumento nel canale cervicale e gradatamente lo si sospinge in cavità uterina: in tal modo il canale cervicale e la cavità uterina si distendono, agevolando la progressione dello strumento e la visualizzazione delle pareti. Giunti in cavità, si ha una visione panoramica, si valuta l'aspetto dell'endometrio (spessore, consistenza, colore, vascolarizzazione, numero e dimensione degli sbocchi ghiandolari) e degli osti tubarici. L'esame si conclude con la retrazione dell'isteroscopio osservando contemporaneamente l'aspetto dell'istmo e del canale cervicale.

*- Isteroscopia operativa:* esecuzione di interventi con l'impiego di strumenti meccanici (pinze o forbici collegate a un isteroscopio diagnostico) o di una sorgente laser; l'isteroscopio può essere reso operativo con l'ausilio di un



rettoscopio collegato a un'unità elettrochirurgica, cosicché, in anestesia locale o generale, possono essere rimossi setti, polipi endometriali sinechie per poi mandarli, eventualmente, allo studio istopatologico.

L'isteroscopia può essere considerata una prova diagnostica sicura e ben tollerata che consente di ottenere biopsie endometriali mirate perché distingue accuratamente l'endometrio normale dall'endometrio patologico e ha una migliore sensibilità, specificità, PPV e NPV rispetto all'ecografia (57).

Pertanto possiamo considerarla come indagine di secondo livello nello screening delle pazienti TAM-users.

Nonostante l'alta precisione dell'indagine isteroscopica, i cambiamenti endometriali connessi con TAM si verificano durante gli anni di trattamento, inclusi endometrio atrofico-cistico, ipervascolarizzazione, polipi endometriali e lesioni sospette per malignità. La scarsa conoscenza della gravità di questi potenziali effetti collaterali del trattamento TAM potrebbe essere responsabile dell'utilizzo di procedure diagnostiche invasive e costose (ad es. Biopsia dell'endometrio) che spesso forniscono risultati negativi, in particolare in assenza di segnalazioni di sanguinamento anormale dell'utero (AUB)

Inoltre bisogna considerare che, come tutte le procedure endoscopiche, richiede una formazione approfondita e una vasta esperienza pratica, e che, essendo un esame invasivo, avrà, conseguentemente, una serie di complicanze associate. Le complicanze più comuni sono la perforazione uterina, la sindrome da

sovraccarico di liquido, la lesione della vescica o dell'intestino e l'emorragia intraoperatoria.

Attualmente dunque non vi è un accordo comune sulla sorveglianza per il cancro endometriale nelle pazienti che assumono tamoxifene.

Come sopra descritto, le caratteristiche ecografiche del cancro endometriale possono variare da un endometrio omogeneo e ben definito ad un endometrio eterogeneo, mal definito ed irregolare: considerando che le caratteristiche di malignità possono sovrapporsi a quelle di benignità, la biopsia si è finora resa necessaria per stilare una diagnosi. Questo però comporterebbe oltre che un stress psicologico, per le pazienti sottoposte ad una serie di inutili esami invasivi, anche un enorme spesa economica e, conseguentemente, un basso rapporto costo-beneficio. Pertanto molti autori hanno preso in considerazione l'idea di stratificare le pazienti in diverse categorie di rischio, in base al precedente stato ormonale (pre- o post-menopausa), ai fattori di rischio individuale per il carcinoma endometriale (precedentemente elencati) e in base alla presenza di lesioni patologiche endometriali precedenti all'inizio del trattamento.

Verosimilmente le pazienti in pre-menopausa che assumono tamoxifene non avrebbero un aumentato rischio di cancro uterino e quindi non richiederebbero un monitoraggio aggiuntivo. Dati ulteriori suggerirebbero che le pazienti in post menopausa che assumono tamoxifene possono essere stratificate in un gruppo a

basso e ad alto rischio prima dell'inizio dell'assunzione del tamoxifene.

Per superare i test inappropriati, l'ansia e le grandi spese, l'American College Obstetricians and Gynecologists' Guidelines ha pubblicato le proprie linee guida nel febbraio 1996 (58)

Queste raccomandazioni per le donne che assumono tamoxifene sono le seguenti:

1. Le donne con carcinoma mammario dovrebbero essere sottoposte ad esami annuali ginecologici, inclusi Pap-test e visita ginecologica.
2. Qualsiasi sanguinamento anormale(AUB), compresa la metrorragia, le macchie o qualsiasi altro sintomo ginecologico, deve essere valutato accuratamente. Qualsiasi sanguinamento o spotting deve essere indagato da biopsia.
3. Le TAM-users dovrebbero essere avvisate dell'incidenza aumentata della malignità endometriale. Le procedure di screening o le prove diagnostiche devono essere eseguite a discrezione del singolo ginecologo.
4. Le donne senza carcinoma mammario che vengono trattate con tamoxifene in un processo chemiopreventivo dovrebbero essere monitorate da vicino per lo sviluppo di iperplasia endometriale o del cancro.
5. Se si sviluppa iperplasia atipica, l'uso del tamoxifene deve essere sospeso e la dilatazione, il curettage e altri controlli ginecologici devono essere istituiti entro un determinato intervallo di tempo.

6. Se la terapia con tamoxifene deve essere proseguita, bisogna considerare l'isterectomia in donne con iperplasia atipica endometriale

7. L'uso del tamoxifene può essere ripristinato dopo l'isterectomia per il carcinoma endometriale in consultazione con il medico responsabile della cura della patologia mammaria della donna.

Queste linee guida rendono il ginecologo consapevole del potenziale rischio dell'uso a lungo termine di tamoxifene, ma non danno alcun aiuto pratico. "Monitoraggio stretto" e "screening a discrezione del singolo clinico" possono essere interpretati in molti modi diversi. I punti 1 e 2 non riguardano i pazienti che assumono tamoxifene. Inoltre, qualsiasi donna in postmenopausa con sanguinamento vaginale anormale necessita di altri test oltre alla "biopsia" specialmente se la paziente sta assumendo tamoxifene; Qualsiasi procedura cieca porterà solo a molti risultati falsi negativi. La dilatazione e il curettage non sono i trattamenti più appropriato per l'iperplasia endometriale atipica e non è altrettanto appropriato per il paziente che sta ricevendo o sta prendendo in considerazione la sospensione del tamoxifene. Questi pazienti possono avere un focolaio di cancro endometriale invasivo e potrebbero richiedere un'isterectomia.

Altri autori (59) invece, consigliano una valutazione basale (prima dell'inizio del tamoxifene) dell'endometrio mediante ecografia transvaginale. Nel caso di un endometrio anormale (spessore dell'endometrio superiore a 5 mm o endometrio irregolare), è consigliabile eseguire un'isteroscopia ambulatoriale,

anche se comunque la sonoisterografia ha una velocità di rilevazione simile per le lesioni intra-uterine. Tali lesioni dovrebbero essere rimosse in anticipo in quanto predittive di una futura patologia endometriale associata al tamoxifene (60).

In una donna asintomatica (senza AUB) l'opzione "wait and see" potrebbe essere presa in considerazione, ma se dovesse verificarsi qualsiasi tipo di sanguinamento, diventerebbe necessario un approfondimento diagnostico. L'unico metodo valido per ottenere tale diagnosi in caso di sanguinamento vaginale anomalo è attraverso la visualizzazione diretta della cavità uterina mediante l'isteroscopia con biopsie endometriali guidate.

Nelle donne TAM-users asintomatiche, l'ecografia transvaginale come strumento per la valutazione endometriale è di valore limitato e può essere fuorviante. Tuttavia, è considerata una tecnica preziosa per la visualizzazione di tutti gli strati uterini (ad es i fibromi sono facilmente identificabili). Nelle TAM-user l'ecografia infatti possiede un elevato valore predittivo negativo: la patologia è improbabile nel caso di una linea endometriale molto sottile (<5mm), per cui risulta una prova molto sensibile. Tuttavia, il tamoxifene ispessisce anormalmente l'endometrio fino al 75% delle donne asintomatiche senza alcun significato patologico. I cambiamenti endometriali indotti dal tamoxifene provocano un'immagine ecografica di un endometrio ispessito e irregolare attribuito alla dilatazione ghiandolare cistica, all'edema stromale e all'edema e all'iperplasia del miometrio adiacente (61).

Quindi il valore predittivo positivo delle ecografie transvaginali è basso (62) .

Per migliorare questo valore predittivo positivo, alcuni autori utilizzano o raccomandano 8 mm come livello cut-off per un endometrio ispessito nelle donne in postmenopausa che ricevono tamoxifene (63).

Tuttavia, anche in questi casi, l'unico modo per ottenere una diagnosi corretta è quello di eseguire test aggiuntivi come l'eco-color Doppler, la sonoisterografia e l'isteroscopia.

Pertanto, anche se la TVS è lo strumento diagnostico primario per il monitoraggio endometriale delle pazienti in post-menopausa, l'assenza di un cut-off predefinito dello spessore endometriale per sottogruppo delle TAM-users, riduce l'accuratezza dell'ecografia e aumenta il numero di pazienti sottoposte inutilmente all'isteroscopia diagnostica.

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Il tamoxifene è ampiamente utilizzato come terapia adiuvante nelle donne con cancro della mammella ormono-positivo ed è riconosciuto aumentare il rischio di cancro endometriale.

Tuttavia le attuali linee guida a riguardo della tipologia e frequenza dei test da adottare per lo screening del cancro endometriale sono vaghi ed inconsistenti.

Inoltre, molte pazienti, mancando chiare indicazioni per l'esecuzione della biopsia endometriale, spesso si sottopongono ad inutili isteroscopie.

Sono stati discussi diversi metodi per individuare le alterazioni indotte dal tamoxifene e fino ad ora l'ultrasonografia transvaginale semplice può essere sensibile, ma non dovrebbe essere considerata altrettanto specifica per poter essere presa singolarmente in considerazione.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di definire l'impatto dei singoli fattori di rischio per cancro dell'endometrio tra le caratteristiche anamnestiche ed analizzare le singole caratteristiche ultrasonografiche secondo i criteri IETA associate a rischio di cancro endometriale nelle pazienti TAM user.

I risultati di questo studio, ci si augura possano essere la base per la stesura di ulteriori e più ampi studi che possano poi contribuire alla stesura futura di un risk scoring model o di un modello di rischio percentuale facilmente applicabile dal clinico su tutte le pazienti affette da cancro della mammella che si sottopongono a terapia con tamoxifene.

## MATERIALI E METODI

Sono state analizzate retrospettivamente e prospettivamente 53 pazienti sottoposte a isteroscopia da settembre 2013 a settembre 2018 presso la U.O.C. di Ginecologia dell'azienda ospedaliera Sant'Andrea, Università la Sapienza di Roma.

Tutte le pazienti erano affette da cancro della mammella e presentavano all'esame istologico positività per i recettori estrogenici e/o progestinici per cui assumevano tamoxifene come trattamento adiuvante dopo ulteriore eventuale chemioterapia e/o radioterapia secondo stadio del tumore e relativa indicazione data dalle linee guida internazionali vigenti nel periodo di riferimento in cui è stata effettuata la diagnosi.

Le pazienti hanno effettuato esami ginecologici annuali mediante controllo ultrasonografico e tutte le pazienti hanno effettuato isteroscopia.

Le indicazioni all'isteroscopia erano l'ispessimento endometriale asintomatico di oltre 5 mm, presenza di AUB <sup>1</sup>(abnormal uterine bleeding: sanguinamenti uterini anomali) e monitoraggio endometriale nei casi senza segni precedenti di AUB o ispessimento endometriale.

I dati anamnestici raccolti per ciascun paziente erano: età, parità, età al menarca, familiarità per patologia tumorale, precedente terapia estrogenica sostitutiva(HRT), durata del trattamento TAM (>5 o <5 anni), patologie

---

<sup>1</sup> AUB: in premenopausa (metrorragia, menorragia, meno-metrorragia, polimenorrea)

**Menorraggia:** perdita ematica durante la mestruazione più abbondante e/o più lunga rispetto al flusso normale (> 7 gg o con perdita ematica > 80 ml);

**Metrorragia:** perdita ematica abbondante che compare nell'intervallo tra due mestruazioni o in menopausa o prima della pubertà;

**Menometrorraggia:** perdita ematica che inizia durante il flusso mestruale, abbondante e continua nel periodo intermestruale;

**Polimenorrea:** intervallo tra i cicli < 25 giorni.



pregresse come PCOS, diabete, ipertensione e depressione, l'eventuale esposizione al fumo e BMI.

Le immagini ecografiche sono state analizzate valutando i singoli criteri ieta ad eccezione della vascolarizzazione che retrospettivamente non è possibile fare.

Sono state dunque analizzate le seguenti caratteristiche ecografiche:

- disomogeneità endometriale
- l'interfaccia endometrio-miometrio
- spessore endometriale (creando un gruppo >5 mm ed un altro gruppo >8 mm)

Sono stati poi raccolti i relativi esami istologici risultati dalla biopsia endometriale eseguita per via isteroscopica, riportanti le seguenti diagnosi:

- Polipo endometriale,
- Leiomioma,
- Adenomiosi,
- Metaplasia,
- Endometrio atrofico cistico,
- Iperplasia tipica,
- Iperplasia atipica,
- Cancro dell'endometrio.

Abbiamo escluso dallo studio i pazienti con campioni inadeguati per la diagnosi

istologica, pazienti senza ecografie transvaginali precedenti, trattamento TAM discontinuo, terapia concomitante o precedente con inibitori aromatasi, precedenti analoghi LH-RH e pazienti con istologia assente o ambigua.

Da marzo 2017, 9 pazienti TAM-User per pregresso carcinoma mammario afferenti alla U.O.C di ginecologia dell'azienda ospedaliera Sant'Andrea, sono state arruolate in maniera prospettica nel nostro studio.

Ogni paziente TAM user è stata sottoposta ad un questionario in cui sono state raccolte le seguenti informazioni:

- familiarità per patologia tumorale;
- -patologie presenti o pregresse;
- terapie presenti o pregresse;
- uso di terapia ormonale sostitutiva (HRT);
- età;
- età al menarca;
- età alla menopausa;
- altezza;
- peso;
- body mass index;
- parità.

Lo studio delle caratteristiche ecografiche dell'endometrio è stato eseguito in accordo al consensus statement IETA e le pazienti con spessore >5 mm

sono state inviate ad isteroscopia con biopsia, il cui esame istologico dovrebbe essere raccolto ed inserito nel database.

Solo 6 di queste pazienti sono state incluse nel nostro lavoro per mancanza di dati istologici di questa popolazione al momento dell'analisi.

Il body max index (BMI) era calcolato usando la seguente formula:  $\text{peso (kg)}/h^2$  (m).

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software statistico SPSS versione 23.

La valutazione della distribuzione dei dati ha mostrato un andamento non normale delle variabili esaminate (Kolmogorof smirnof test).

Le differenze nelle distribuzioni dei gruppi dei pazienti sono state valutate attraverso il test a variabili indipendenti di U Mann Withney per le variabili quantitative e il Test di  $\chi^2$  per le variabili categoriche.

I risultati sono stati espressi in numeri assoluti e percentuali per variabili categoriche e in media +- DS per le variabili quantitative.

Un P value < 0.005 è stato assunto come valore statisticamente significativo.

## RISULTATI

Sono state incluse in questo studio 53 pazienti affette da carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi, in terapia adiuvante con TAM ± Enantone.

Le caratteristiche cliniche della popolazione sono esposte nella tab. 1 e 2.

	Fattore di rischio assente n	Fattore di rischio presente n	Tot n
<b>Nullipara</b>	41	12	53
<b>Menarca Precoce</b>	52	1	53
<b>Polipo pregresso</b>	48	5	53
<b>Iperplasia pregressa</b>	48	5	53
<b>PCOS</b>	53	0	53
<b>Diabete</b>	53	2	53
<b>Depressione</b>	50	3	53
<b>BMI&gt;30</b>	47	6	53
<b>Iperensione</b>	46	7	53
<b>Fumo</b>	38	15	53
<b>Familiarità</b>	31	22	53
<b>Terapia Tam &gt; 5 aa</b>	31	22	53
<b>AUB</b>	49	4	53
<b>Storia AUB</b>	49	4	53

Tabella 1. Frequenza dei fattori di rischio

	<b>Media (+- DS)</b>	<b>Mediana (+- IQR)</b>
<b>Età</b>	54.3 (+-10)	53 (+-9)
<b>BMI</b>	24.8 (+-4.6)	23.6 (+-5)
<b>Spessore</b>	8.6 (+-3.3)	8.5 (+-3.7)

*Tabella 2: Analisi descrittiva delle variabili quantitative nella popolazione studiata*

La prima tabella descrive la frequenza dei singoli fattori di rischio nella popolazione in studio. La seconda tabella invece descrive la media e la mediana delle variabili quantitative.

Le pazienti hanno un'età compresa tra 39 e 84 anni, con un'età media di 54.3. Le pazienti hanno un BMI medio = 24.8 +-4.6.

Di 53 pazienti sottoposte ad ecografia pelvica ginecologica, 24 hanno uno spessore endometriale maggiore di 8 mm mentre solo 5 pazienti hanno uno spessore inferiore a 5mm. Lo spessore medio è di 8,6 mm.

	n (Tot)	%	n (Tot)	%
Nullipara	16 (49)	32,6	3 (4)	75
Menarca Precoce	1 (49)	2	0 (4)	0
Polipo pregresso	3 (49)	6.1	2 (4)	50
Iperplasia pregressa	4 (49)	8.1	2 (4)	50
Diabete	1 (49)	2	0 (4)	0
Depressione	3 (49)	6.1	1 (4)	25
Iperensione	6 (49)	12,2	1 (4)	25
Fumo	15 (49)	30,6	2 (4)	50
Familiarità	23 (49)	47	3 (4)	75
Terapia Tam > 5 aa	21 (49)	43	3 (4)	75
AUB*	5 (49)	10,2	4 (4)	100
Storia AUB*	3 (49)	6,1	3 (4)	75
Spessore endometriale > 8 mm	23(49)	47	3 (4)	75
Spessore endometriale > 5 mm	36 (49)	73,4	4 (4)	100
Interfaccia Endometrio/Miometrio	10 (49)	20	1 (4)	25
Disomogeneità endometriale*	29 (49)	59.1	0 (4)	0

Tabella 3: Analisi della varianza dei fattori di rischio nei gruppi A e B (a: non tumore; b: tumore).

La tabella 3 descrive la frequenza dei fattori di rischio nei pazienti in presenza e in assenza di tumore. Quello che si evince da questa tabella è la netta prevalenza nei pazienti appartenenti al gruppo B (pazienti con carcinoma) delle patologie pregresse, quali polipo ed iperplasia ( $p < 0,005$ ). Lo spessore  $> 8$  mm si riscontra nel 47% della popolazione senza tumore e nel 75% della popolazione con tumore. La disomogeneità endometriale è completamente assente nella popolazione con tumore (0%) mentre è presente nel 59,1% della popolazione senza tumore ( $p < 0,005$ ).

	<b>Gruppo A</b>	<b>Gruppo B</b>	<b>P value*</b>
	<b>Media (+- DS)</b>	<b>Media (+- DS)</b>	
<b>Età</b>	54.4 (+-10.4)	52.7 (+-3)	0.881
<b>BMI</b>	24.5 (+-4.1)	29.3 (+-9.2)	0.418
<b>Spessore</b>	8.2 (+-3)	13.4 (+-3.1)	<b>0.009</b>

*Tabella 4: Analisi della varianza delle variabili continue nei gruppi A e B (a: non tumore; b: tumore) \*Test di U Mann Whitney*

La tabella 4 dimostra che in entrambe le popolazioni (gruppo A e gruppo B) le pazienti hanno un'età  $> 50$  anni, le pazienti con il carcinoma però risultano più giovani (52,7 anni nel gruppo B contro 54,4 nel gruppo A). Il BMI è maggiore nelle pazienti con tumore (29,3 contro 24,5) così come lo spessore endometriale (13,4 contro 8,2).

	Gruppo A		Gruppo B	
	n (Tot)	%	n (Tot)	%
<b>Nullipara</b>	16 (49)	32,6	3 (4)	75
<b>Menarca Precoce</b>	1 (49)	2	0 (4)	0
<b>Polipo pregresso</b>	3 (49)	6.1	2 (4)	50
<b>Iperplasia pregressa</b>	4 (49)	8.1	2 (4)	50
<b>Diabete</b>	1 (49)	2	0 (4)	0
<b>Depressione</b>	3 (49)	6.1	1 (4)	25
<b>Ipertensione</b>	6 (49)	12,2	1 (4)	25
<b>Fumo</b>	15 (49)	30,6	2 (4)	50
<b>Familiarità</b>	23 (49)	47	3 (4)	75
<b>Terapia Tam &gt; 5 aa</b>	21 (49)	43	3 (4)	75
<b>AUB*</b>	5 (49)	10,2	4 (4)	100
<b>Storia AUB*</b>	3 (49)	6,1	3 (4)	75
<b>Spessore endometriale &gt; 8 mm</b>	23(49)	47	3 (4)	75
<b>Spessore endometriale &gt; 5 mm</b>	36 (49)	73,4	4 (4)	100
<b>Interfaccia Endometrio/Miometrio</b>	10 (49)	20	1 (4)	25
<b>Disomogeneità endometriale*</b>	29 (49)	59.1	0 (4)	0

Tabella 5: Analisi della varianza delle variabili continue nei gruppi **A e B**

(**A**=assenza rischio; **B**=presenza del rischio[iperplasia atipica+adenocarcinoma]\*= $p < 0,005$ )



La tabella 5 pone in rapporto le variabili cliniche ed ecografiche con la popolazione a rischio, che è rappresentata dalle pazienti con iperplasia atipica e le pazienti con carcinoma endometriale. Questa tabella ci mette in evidenza che il 75% delle pazienti con carcinoma o iperplasia complessa atipica ha avuto nella loro storia clinica sanguinamenti anomali, mentre il 100% li ha avuti al momento dello studio. Nessuna delle pazienti con iperplasia complessa atipica e carcinoma endometriale, invece presentava disomogeneità endometriale.

<b>Frequenza</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>POLIPO</b>	31	56
<b>LEIOMIOMA</b>	3	6,2
<b>ADENOMIOSI</b>	3	6,2
<b>METAPLASIA</b>	1	2
<b>ENDOMETIRO ATROFICO CISTICO</b>	6	12,5
<b>IPERPLASIA TIPICA</b>	1	2
<b>IPERPLASIA ATPICA</b>	4	8,3
<b>CARCINOMA ENDOMETRIALE</b>	3	6,2

*Tabella 6: Istologia dei referti bioptici isteroscopici*

L'esame istologico di queste pazienti deponeva per: Polipo endometriale in 31 pazienti (56%), leiomioma (6,2%), adenomiosi (6,2%), metaplasia (2%), endometrio atrofico cistico (12,5) iperplasia tipica (2%), iperplasia atipica (8,3%) e carcinoma endometriale (6,2%). (Tabella 6)

	Spessore > 8 mm		Disomogeneità		Scomparsa interfaccia	
	n (Tot)	%	n (Tot)	%	n (Tot)	%
<b>Polipo</b>	13 (31)	41	16 (31)	60	3 (31)	11
<b>Leiomioma</b>	3 (3)	100	3 (3)	100	3 (3)	100*
<b>Adenomiosi</b>	2 (3)	66,7	3(3)	100	1 (3)	33,3
<b>Metaplasia</b>	0 (1)	0	1 (1)	100	1 (1)	100
<b>Endometrio atrofico cistico</b>	2 (6)	33	3 (6)	50	1 (6)	16
<b>Iperplasia tipica</b>	1 (1)	100	1 (1)	100	0 (1)	0
<b>Iperplasia atipica</b>	2 (4)	50	1 (4)	25	0 (4)	0
<b>Tumore</b>	3 (3)	100	0 (3)	0*	1 (3)	33,3

Tabella 7: Risultati istologici comparati con caratteristiche ecografiche. \*=  $p < 0,005$

La tabella 7 mostra il corrispettivo ecografico dei reperti istologici; si può osservare come i leiomiomi si accompagnano sempre ad uno spessore maggiore di 8 (100%), disomogeneità endometriale (100%) e scomparsa dell'interfaccia (100%) ( $p < 0,005$ ). La metaplasia, invece, non si associa a spessore endometriale maggiore di 8 ma si presenta con disomogeneità endometriale e scomparsa dell'interfaccia miometrio-endometrio. L'adenomiosi nel 66,7% dei casi si associa ad ispessimento  $>8$ , nel 100% a disomogeneità e nel 33,3% a scomparsa dell'interfaccia. L'iperplasia atipica nel 50% dei casi si presenta con ispessimento  $>8$ , nel 25% con disomogeneità, mentre non si accompagna mai a scomparsa dell'interfaccia. Il tumore ha uno spessore  $>8$  nel 100% dei casi, non ha mai disomogeneità endometriale ( $p < 0,005$ ) (grafico 6), mentre l'interfaccia scompare solo nel 33,3%.

## DISCUSSIONE

Il tamoxifene, come tutti i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, agisce come agonista o antagonista dell'estrogeno nei diversi tessuti. Questa caratteristica è legata alle azioni specifiche di TAM su almeno due distinti ER, le cui proporzioni differiscono a seconda del tipo di tessuto (61).

La maggior parte delle incertezze riguardanti l'uso di TAM è correlata all'aumentato rischio di formazione di atipie cellulari e successivo sviluppo di cancro, mentre solo in rari casi è stato riportato TAM come fattore di rischio per tumori Mulleriani misti (62)

Una meta-analisi condotta da Braithwaite et al. (2003) basata su 32 studi clinici e 52 929 pazienti reclutati, ha dimostrato che il rischio di tumore dell'endometrio è significativamente aumentato nelle donne che assumono TAM ad un rischio relativo stimato di 2,7. (63)

Sulla base delle conoscenze attuali, sembra prudente raccomandare un attento monitoraggio delle pazienti che ricevono tamoxifene per identificare eventuali effetti collaterali della terapia sull'endometrio. L'ecografia transvaginale è un metodo preciso, semplice, non invasivo e indolore per esaminare l'endometrio nelle donne in terapia con tamoxifene, che con l'associazione del doppler può diventare uno strumento di screening efficace. I metodi migliori per la diagnosi di lesioni endometriali sono però invasivi. L'isteroscopia è più precisa di altre

tecniche, specialmente per lesioni focali e polipi, ma la valutazione istologica rimane il gold standard.

Lo scopo dello screening con ecografia transvaginale è quello di individuare i tumori uterini della fase iniziale e le loro modificazioni precancerose associate, consentendo ai medici di ridurre al minimo la morbilità e la mortalità associate al cancro dell'endometrio e al suo trattamento.

I polipi endometriali sono le patologie più comunemente diagnosticate nei pazienti trattati con TAM (64). Il 56 % degli esami isteroscopici nel nostro campione hanno rivelato la presenza di uno o più polipi dell'endometrio. Inoltre solo in un caso è stata riportata la presenza di atipie cellulari, che è simile ai risultati di Ramondetta et al. (1999) e Cohen (2004) (65,66).

Nel nostro campione di 53 pazienti sottoposte ad ecografia transvaginale e successivamente ad isteroscopia, solo tre presentavano un riscontro diagnostico di carcinoma endometriale, tutte con una storia clinica di sanguinamenti uterini (AUB e storia di AUB). Pertanto, il nostro studio conferma i dati in letteratura (39), che dimostrano l'aumento dell'incidenza di carcinoma endometriale nelle pazienti sintomatiche. Dal nostro studio però emerge anche che esiste comunque il 13% della popolazione che risulta asintomatica ma non presenta il tumore. Questo dato quindi ci indica che la presenza della sintomatologia (AUB o storie di AUB) non può essere considerata come unico fattore di rischio ma, se associato ad altri, il sanguinamento può essere considerato un ottimo predittore

del rischio di sviluppare il carcinoma endometriale.

Tra i vari fattori di rischio, quello che risulta maggiormente associato all'incidenza di carcinoma endometriale in questa categoria di pazienti, è lo stato endometriale precedente all'assunzione del tamoxifene. I nostri dati, in accordo con numerosi autori (38), ci mostrano, infatti, che il 66% delle pazienti con carcinoma endometriale, prima dell'inizio della terapia avevano già avuto un polipo endometriale, mentre il 66,7% presentava iperplasia endometriale.

Non abbiamo trovato correlazioni significative con gli altri fattori di rischio, quali, depressione, diabete, fumo, ipertensione, familiarità e durata della terapia con tamoxifene. Questo perché, probabilmente, l'esiguo numero di pazienti con tumore nel nostro studio non ci permette di osservare correlazioni di rischio ampiamente dimostrate in letteratura. (67,68).

Come per gran parte delle neoplasie, l'età è un noto fattore di rischio per l'insorgenza del carcinoma endometriale. Iqbal et al hanno dimostrato che un'età >50 anni espone le pazienti ad un rischio aumentato di carcinoma endometriale (RR 3,32). Nel nostro studio, la popolazione con tumore aveva un'età media di 52,7 anni.

Tra le caratteristiche cliniche, inoltre, si può osservare come l'obesità influisca sull'incidenza di carcinoma endometriale, effettivamente nel nostro campione le pazienti con tumore endometriale presentano un BMI maggiore rispetto alle

pazienti senza tumore (grafico 4). Si può dimostrare, inoltre, che le pazienti con BMI  $\leq 24$  presentano una probabilità  $<10\%$  di cadere nella categoria di rischio (iperplasia atipica o carcinoma), quelle con BMI compreso fra 25-28 invece hanno una probabilità tra il 10-20% , mentre se il BMI è  $\geq 29$  il rischio aumenta al 20%.

## CONCLUSIONI

Le donne con carcinoma mammario in trattamento adiuvante con tamoxifene mostrano frequentemente all'ecografia transvaginale un apparente ispessimento degli echi endometriali, che potrebbero essere suggestivo di carcinoma endometriale. La verifica a tappeto di questi quadri mediante isteroscopia o revisioni di cavità ha dimostrato che nella stragrande maggioranza si tratta di quadri atrofici, con un ispessimento e ipertrofia del connettivo subendometriale, assolutamente privi di significato patologico.

Il tamoxifene, in definitiva, induce quadri ecografici falsi positivi, che possono portare ad un elevato tasso di accertamenti invasivi inutili.

La specificità dell'ecografia transvaginale è enormemente ridotta nelle donne in trattamento con tamoxifene, utilizzando un cut-off di 5 mm si hanno circa il 60% di ecografie falsamente positive. Sono stati proposti cut-off più elevati ma ciò determina di conseguenza una sensibilità minore verso la diagnosi di patologie endometriali: un cut-off di spessore endometriale di 9 mm ha solo il 63% di sensibilità.

Nel nostro campione all'ecografia transvaginale, tutte le pazienti con carcinoma endometriale presentano uno spessore  $> 8$  con una media di 13,4 mm ( $p=0,009$ ). Questo studio pertanto conferma che la terapia con tamoxifene provoca un aumento apprezzabile dello spessore endometriale all'ecografia transvaginale



(69), ma i risultati delle biopsie endometriali in tali pazienti non corrispondono sempre ad iperplasia endometriale o Cancro . Quello che si evince dai dati infatti è che in media i pazienti di entrambe le popolazioni in studio presentano uno spessore  $>$  di 8 (quelli senza tumore presentano uno spessore medio di 8,2) (grafico 3). Nella nostra popolazione sarebbe ideale aumentare il livello di cut-off così da rendere ancora più accurato l'esame ecografico, aumentandone la sua specificità.

L'aspetto insolito "cistico" dell'endometrio descritto da Goldstein (54) che appare ecograficamente come un'area di disomogeneità endometriale è stato comunemente osservato nel nostro campione in studio, rivelandosi però apprezzabile esclusivamente nelle pazienti senza il carcinoma endometriale (nel 63,4% delle pazienti senza il tumore), a dimostrazione del fatto che probabilmente la proliferazione cellulare tipica delle cellule tumorali dell'endometrio ostacola la formazione dei vacuoli visibili tipicamente in quasi tutte le pazienti in trattamento con tamoxifene.

Numerosi studi hanno descritto i vari pattern ecografici endometriali dei pazienti in trattamento con tamoxifene e li hanno associati ai risultati istologici. I risultati sono molto diversi, in particolare in presenza di patologia endometriale. Quello che mostrano i nostri dati (tabella 6) è che il polipo nel 50% dei casi si associa ad un ispessimento  $>8$ , e nel 57,7% a disomogeneità endometriale. I leiomiomi invece sono nel 100% dei casi associati a ispessimento  $>8$ ,

disomogeneità e scomparsa dell'interfaccia endometrio-miometrio che potrebbe pertanto essere considerata caratteristica tipica di tale patologia. L'iperplasia atipica invece nel 50% dei casi si associa a spessore >8 e disomogeneità mentre non si associa mai alla scomparsa dell'interfaccia endometrio-miometrio che invece risulta apprezzabile solo nel 33,3% dei tumori.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Obrero M., Yu D. V., Shapiro D. V. Estrogen receptor-dependent and estrogen receptor-independent pathways for tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen-induced programmed cell death. *J. Biol. Chem.* (2002) 277, 45695-45703;
- (2) Kavak ZN, Binoz S, Ceyhan N, Pekin S. The effect of tamoxifen on the endometrium, serum lipids and hypothal- amus pituitary axis in the postmenopausal breast cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:604-7;
- (3) Daniel Y, Inbar M, Bar-Am A, Peyser MR, Lessing JB. The effects of tamoxifen treatment on the endometrium. *Fertil Steril* 1996;65:1083-9;
- (4) Hague S, Manek S, Oehler MK, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer* 2002; 86:761-7;
- (5) Decensi A, Fontana V, Bruno S, Gustavino C, Gatteschi B, Costa A. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol* 1996; 14:434-40;
- (6) Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356: 881-7;

- (7) Treilleux T, Mignotte H, Clement-Chassagne C, Guastalla P, Bailly C. Tamoxifen and malignant epithelial–nonepithelial tumours of the endometrium: report of six cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:477–82;
- (8) Altaras MM, Aviram R, Cohen I, Cordoba M, Yarkoni S, Beyth Y. Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol* <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>1993; 49:255–8;
- (9) Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, et al. Evidence <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998;69:253–7;
- (10) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. NICE guideline CG80; 2009. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG80> [accessed 27 June 2016];
- (11) Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255–2269;
- (12) Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529–1542;

- (13) Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816;
- (14) Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl);
- (15) Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456–462;
- (16) Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e88238;
- (17) Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor transcription and transactivation: estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 335–344;
- (18) Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863–870;
- (19) Marshall K, Senior J. A study on the effect of a single dose of tamoxifen on uterine hyperaemia and growth in the rat. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 429–435;

- (20)Schweikart KM, Eldridge SR, Safgren SL, Parman T, Reid JM, Ames MM et al. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 1188–1196;
- (21)Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 127–135;
- (22) Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12)CD007245;
- (23) American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and Uterine Cancer, Committee Opinion, number 601; 2014. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co601.pdf?dmc=1&ts=20160701T1802210687> [accessed 4 January 2016]. 15 Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Tamoxifen and the Endometrium (C-Gyn 12), College Statement; 2015. [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women %27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical %20-%20Gynaecology/Tamoxifen-and-the-endometrium- \(C-Gyn-12\)-Review-March-2015.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Tamoxifen-and-the-endometrium-(C-Gyn-12)-Review-March-2015.pdf?ext=.pdf) [accessed 4 January 2016];
- (24)Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, Brand R, Gracy D. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–1517;

(25) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding – a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488–1494;

(26) Epstein E, Skoog L, Isberg PE, De Smet F, De Moor B, Olofsson PA, Gudmundsson S, Valentin L. An algorithm including results of gray-scale and power Doppler ultrasound examination to predict endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 370–376;

(27) Opolskiene G, Sladkevicius P, Valentin L. Two- and threedimensional saline contrast sonohysterography: interobserver agreement, agreement with hysteroscopy and diagnosis of endometrial malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 574–582;

(28) Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 657–661;

(29) Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008; 8: 135–145;

(30) Atri MA, Nazarnia S, Aldis AE, Reinhold C, Bret PM, Kintzen G. Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. *RadioGraphics* 1994; 14: 483–492;

- (31) Ismail S: Pathology of endometrium treated with tamoxifen. J Clin Pathol 47:827–833, 1994;
- (32) Schlesinger C, Kamoi S, Ascher SM, Kendell M, Lage JM, Silverberg SG. Endometrial polyps: a comparison study of patients receiving tamoxifen with two control groups. Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 302–311;
- (33) Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. Gynecol Oncol 1999; 75: 136–141;
- (34) Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002:467–500;
- (35) Katherine Fong, MB, BS, FRCPC; Petrina Causer, MD, FRCPC; Mostafa Atri, MD, FRCPC; Alice Lytwyn, MD, MSc, FRCPC; Rose Kung, MD, MSc, FRCSC. Transvaginal US and Hysterosonography in Postmenopausal Women with Breast Cancer Receiving Tamoxifen: Correlation with Hysteroscopy and Pathologic Study;
- (36) McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1145–1150;



- (37) Neven P, DeMuylder X, Van Belle Y, Van Hooff V, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment (letter). *Lancet* 1998; 351:36;
- (38) Katherine Fong, MB, BS, FRCPC; Petrina Causer, MD, FRCPC Mostafa Atri, MD, FRCPC ;Alice Lytwyn, MD, MSc, FRCPC Rose Kung, MD, MSc, FRCSC. Transvaginal US and Hysterosonography in Post-menopausal Women with Breast Cancer Receiving Tamoxifen: Correlation with Hysteroscopy and Pathologic Study;
- (39) Jorizzo JR, Riccio GJ, Chen MYM, Carr JJ. Sonohystero-graphy: the next step in the evaluation of the abnormal endometrium. *RadioGraphics* 1999; 19: S117–S130;
- (40) Cohen I, Beth Y, Tepper R, et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: a new entity? *Gynecol Oncol* 1995; 58: 86 –91;
- (41) Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; **15**: 10–17;
- (42) Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics—tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003: 217–32;

(43)Project for the National Program of Early Diagnosis of Endometrial Cancer Part I. Bohîlțea RE, Ancăr V, Cirstoiu MM, Rădoi V, Bohîlțea LC, Furtunescu F. J Med Life. 2015 Jul-Sep;8(3):305-14;

(44) . Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, Narod SA. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2012 Jun;38(4):318-28. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.06.009. Epub 2011 Jul 19;

(45) LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, Azzerboni A, Chiofalo B, Triolo O. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings.Oncol Lett. 2013 Apr;5(4):1305-1310. Epub 2013 Jan 28;

(46) Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-14). J Natl Cancer Inst 1994; 86:527-537;

(47)Runowicz CD. Gynecologic surveillance of women on tamoxifen: first do no harm. J Clin Oncol 2000; 18:3457-3458;

(48) Atri MA, Nazarnia S, Aldis AE, Reinhold C, Bret PM, Kintzen G. Transvaginal US appearance of endometrial abnormalities. RadioGraphics 1994; 14: 483- 492;

- (49) Laifer-Narin SL, Ragavendra N, Lu DSK, Sayre J, Perrella RR, Grant EG. Transvaginal saline hysterosonography: characteristics distinguishing malignant and various benign conditions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:1513–1520;
- (50) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711–718;
- (51) Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1451;
- (52) Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485–90;
- (53) Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 291–301;
- (54) Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 102 – 108;
- (55) Leone FP et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from IETA group *Ultras Obstet Gynecol* 2010;35 (1):103-12;

- (56) Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, et al. The effects of tamoxifen on the endometrium, blood flow of the uterine arteries and serum lipoprotein (a) levels in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 185-9;
- (57) Garuti et al., 1999 , 2002, Taponeco et al 2002, Tinelli et al., 2008;
- (58) ACOG-Committee Opinion. Tamoxifen and endometrial cancer. Number 169, February 1996. Committee on gynecologic practice. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53: 197-9;
- (59) Guidelines for Monitoring Patients Taking Tamoxifen Treatment Patrick Neven and Hilde Vermaeve;
- (60) Berlière M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 45-50;
- (61) Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 447-51;
- (62) Tepper R, Beyth Y, Altaras MM, et al. Value of sonohysterography in asymptomatic postmenopausal tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 386-91;
- (63) Powles TJ, Bourne T, Athanasiou S, et al. The effects of norethisterone on endometrial abnormalities identified by transvaginal ultrasound screening of healthy postmenopausal women on tamoxifen or placebo. *Br J Cancer* 1998; 78 (2): 272-5.

(64) Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;

(65) Cho N et al. Breast Cancer Screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast cancer conservation therapy. JAMA oncol 2017;

(66) [http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017\\_LGAIOM\\_Mammella.pdf](http://media.aiom.it/userfiles/files/doc/LG/2017_LGAIOM_Mammella.pdf)

(67) Rabban JT et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk reducing salpingo-oophorectomies from woman with BRCA mutations. JAMA oncol 2016; 2(11): 1431-1440;

(68) Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;

(69) El Tamer et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA ½ mutation carriers. Ann Surg Oncol 2004; 11: 157-164;

(70) Van den Broek et al. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. PLoS One 2015. 27; 10(3): e0120189;

(71) Bordeleau L et al. Prognosis of BRCA associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Res Treat 2010; 119: 13-24;

- (72) Byrski T et al. Pathologic complete response rates in young woman with BRCA1 positive cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 375-379;
- (73) Isakoff SJ et al. A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(17): 1902-9;
- (74) Tutt A et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer. *Lancet* 2010; 376:245-251;
- (75) O'Shaughnessy J et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3840-7;
- (76) Rugo HS et al Adaptive randomization of veliparib-Carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(1): 23-34;
- (77) Robson M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline brca mutation. *N Engl J Med*. 2017 Epub ahead of print.

