



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e
scienze materno-infantili – DINOEMI

***“Percezione riguardante benefici e rischi delle terapie
contraccettive ormonali combinate nelle pazienti con
sindrome di Lynch: uno studio prospettico
comparativo”***

Relatore

Prof. Simone Ferrero

Correlatore

Dott. Stefano Bogliolo

Candidata

Silvia Ottonello

anno accademico 2022/2023

*“E’ necessario imparare tanto
a lungo quanto a lungo si
vive”*

(Seneca)

*Ai miei genitori, che ogni
giorno, con il loro esempio, mi
insegnano qualcosa.*

Indice

Introduzione	1
Capitolo 1 – La sindrome di Lynch.....	3
1.1. Epidemiologia.....	3
1.2. Patogenesi.....	3
1.3. Diagnosi.....	5
1.3.1. Criteri di Amsterdam e Bethesda.....	6
1.3.2. Criteri SGO (Società di oncologia ginecologica)	7
1.3.3. Modello PREMM5	7
1.3.4. Test molecolari	8
1.3.5. Test genetico	9
1.4. Cancro dell'endometrio nella sindrome di Lynch	9
1.4.1. Caratteristiche clinico-patologiche	10
1.4.2. Screening	11
1.4.3. Prevenzione.....	12
Capitolo 2 - Estrogeni e cancro	14
2.1. Estrogeni come cancerogeno.....	14
2.2. Estrogeni e cancro al colon-retto.....	15
2.3. Estrogeni e cancro dell'endometrio.....	16
2.4. Estrogeni e mismatch repair	16
Capitolo 3 - Effetti dei contraccettivi ormonali combinati. 19	
3.1. Trombosi venosa.....	19
3.2. Rischio cardiovascolare.....	20
3.3. Depressione	21
3.4. Gravidanza extrauterina.....	23
3.5. Sintomi del disturbo disforico premestruale	23
3.6. Sanguinamenti uterini anomali.....	24
3.7. Cefalea.....	25

3.8.	Dismenorrea.....	26
3.9.	Aumento ponderale	27
3.10.	Funzione sessuale.....	28
3.11.	Terapia contraccettiva e cancro.....	29
3.11.1.	Incidenza di tumore al seno	29
3.11.2.	Incidenza di tumore della cervice uterina	30
3.11.3.	Incidenza di tumore coloretale.....	31
3.11.4.	Incidenza di tumore dell'endometrio.....	31
3.11.5.	Contraccettivi orali, sindrome di Lynch e incidenza di tumore dell'endometrio.....	32

Capitolo 4 - Percezione riguardante benefici e rischi delle terapie contraccettive combinate nelle pazienti con sindrome di Lynch: uno studio prospettico comparativo... 34

4.1.	Introduzione e obiettivi.....	34
4.2.	Materiali e metodi.....	35
4.3.	Raccolta dati	36
4.4.	Approvazione etica.....	36
4.5.	Analisi statistica.....	37
4.6.	Risultati.....	37
4.7.	Discussione.....	46
4.8.	Conclusioni.....	50

Bibliografia..... 51

Introduzione

La sindrome di Lynch, precedentemente nota come cancro ereditario del colon di tipo non poliposico, è una sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da un'aumentata suscettibilità a diversi tipi di cancro, tra cui principalmente il cancro del colon-retto e il cancro dell'endometrio, ma la predisposizione allo sviluppo tumorale può coinvolgere anche molti altri siti tra cui l'ovaio, l'intestino tenue, lo stomaco, il tratto epatobiliare, il pancreas, il tratto urinario, la prostata, il cervello, la cute. (1)

È una delle predisposizioni più comuni al cancro, con una prevalenza stimata nella popolazione generale di circa 1/300. (2)

Si stima inoltre che il 3% dei pazienti con diagnosi di cancro coloretale e il 2% delle pazienti con cancro dell'endometrio siano affetti da sindrome di Lynch. (3)

Inoltre lo sviluppo di lesioni neoplastiche tende ad avvenire in età più precoce (<45 anni). (4)

Tale sindrome è causata da mutazioni ereditarie che colpiscono uno qualsiasi dei cinque geni MSH2, MLH1, PMS2, MSH6, EPCAM. Queste mutazioni, determinando errori nella replicazione del DNA e instabilità del DNA per alterazione del meccanismo di riparazione degli errori di accoppiamento delle basi, causano una proliferazione anomala delle cellule, con conseguente sviluppo di neoplasie. (5)

La diagnosi tradizionale per la sindrome di Lynch utilizza un approccio in due fasi utilizzando criteri clinici basati sulla storia clinica e familiare di cancro del paziente, con successiva conferma ottenibile tramite test genetici. (6)

La diagnosi di sindrome di Lynch in seguito a cancro già diagnosticato prevede invece l'esecuzione di test molecolari per l'instabilità dei microsatelliti (MSI) o l'immunoistochimica (IHC), a cui seguono test genetici in caso di positività. (6)

I pazienti affetti devono effettuare una colonscopia di sorveglianza ogni 1 o 2 anni ed è consigliato per le donne affette effettuare un'ecografia transvaginale ogni anno a partire dai 25 anni. Inoltre dovrebbe essere proposta alle pazienti la possibilità di

un'isterectomia profilattica con salpingo-ooforectomia bilaterale, non prima dei 35-40 anni, dopo che abbiano esaudito l'eventuale desiderio riproduttivo.

E' stato dimostrato da diversi studi che l'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC) può ridurre il rischio di sviluppare alcuni tumori nella popolazione, tuttavia non sono disponibili dati sulle donne SL. Inoltre, poco si sa circa la conoscenza delle donne con SL sull'uso dei COC. Questo studio mira a valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e le convinzioni delle donne con SL rispetto a un gruppo di controllo di donne sane.

La tesi è quindi strutturata come segue.

Il primo capitolo tratta della sindrome di Lynch, in particolare si sofferma su epidemiologia, patogenesi, tumori più frequentemente associati, diagnosi e prevenzione.

Nel secondo capitolo ci si concentra sul ruolo degli estrogeni nella patogenesi di varie tipologie di cancro.

Il terzo capitolo illustra i principali effetti dei contraccettivi ormonali combinati, sia i benefici sia i rischi, con particolare attenzione all'associazione con alcuni tipi di cancro, ovvero quelli più frequentemente riscontrati nella sindrome di Lynch.

Infine, il quarto capitolo presenta in modo dettagliato gli obiettivi, i metodi e i risultati dello studio sperimentale, volto a indagare la conoscenza e la percezione che le donne con sindrome di Lynch hanno riguardo alla terapia contraccettiva ormonale combinata.

Capitolo 1 – La sindrome di Lynch

1.1. Epidemiologia

Circa il 3% dei pazienti con diagnosi di cancro al colon-retto e il 2% delle pazienti con diagnosi di cancro all'endometrio è affetto da sindrome di Lynch.

Pazienti con Lynch hanno un'incidenza cumulativa stimata nel corso della vita di cancro del colon-retto fino all'80% e di cancro dell'endometrio fino al 60%. (2)

Quando la sindrome di Lynch viene accertata in soggetti con una storia personale di cancro, gli studi hanno costantemente rilevato che le mutazioni germinali in MLH1 e MSH2 rappresentano una maggioranza considerevole (60%-80%) dei casi, con una relativa minoranza di casi che presenta mutazioni in MSH6 e PMS2 e mutazioni germinali EPCAM (che portano all'inattivazione epigenetica di MSH2) essendo particolarmente raro.

Più nello specifico, un recente studio ha evidenziato la frequenza delle varianti germinali patogene nei 4 geni MMR all'interno della popolazione generale e si è osservato 0,051% (1:1946) per le mutazioni MLH1, 0,035% (1:2841) per le mutazioni MSH2, 0,132% (1:758) per le mutazioni MSH6 e 0,140% (1:714) per le mutazioni PMS2, con una frequenza di portatori aggregata dello 0,359% (1:279) per qualsiasi mutazione del gene MMR. (7)

Sebbene l'instabilità dei microsatelliti sia la principale caratteristica dei pazienti con sindrome di Lynch, essa si trova anche nel 15-25% dei tumori colorettali, endometriali e gastrici sporadici. (8)

1.2. Patogenesi

La sindrome di Lynch è causata da varianti patogene costituzionali (della linea germinale) che colpiscono uno dei cinque geni che codificano per i componenti del sistema di riparazione del mismatch del DNA (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,

EpCAM. Il DNA MMR riconosce e ripara le basi non corrispondenti e le inserzioni o delezioni nelle sequenze ripetitive.

Nei pazienti con sindrome di Lynch, questa variante costituzionale del gene MMR, quando combinata con una variante patogena acquisita a causa della mutazione somatica nell'allele wild-type dello stesso gene MMR, provoca la completa perdita della funzione del pathway MMR nelle cellule colpite.

Invece nei pazienti con tumori che mostrano instabilità dei microsatelliti senza avere sindrome di Lynch, entrambe le mutazioni sono somatiche acquisite (non germinali).

La carenza di MMR porta all'ipermutabilità, con conseguente aumento del tasso di mutazione da 100 a 1000 volte a causa di disappaiamenti di base non corretti e all'instabilità dei microsatelliti (MSI), ovvero sequenze di DNA ripetitive di dimensioni alternative che non sono presenti nel DNA germinale. La presenza di MSI rappresenta, quindi, la prova fenotipica che l'MMR non funziona normalmente. (9)

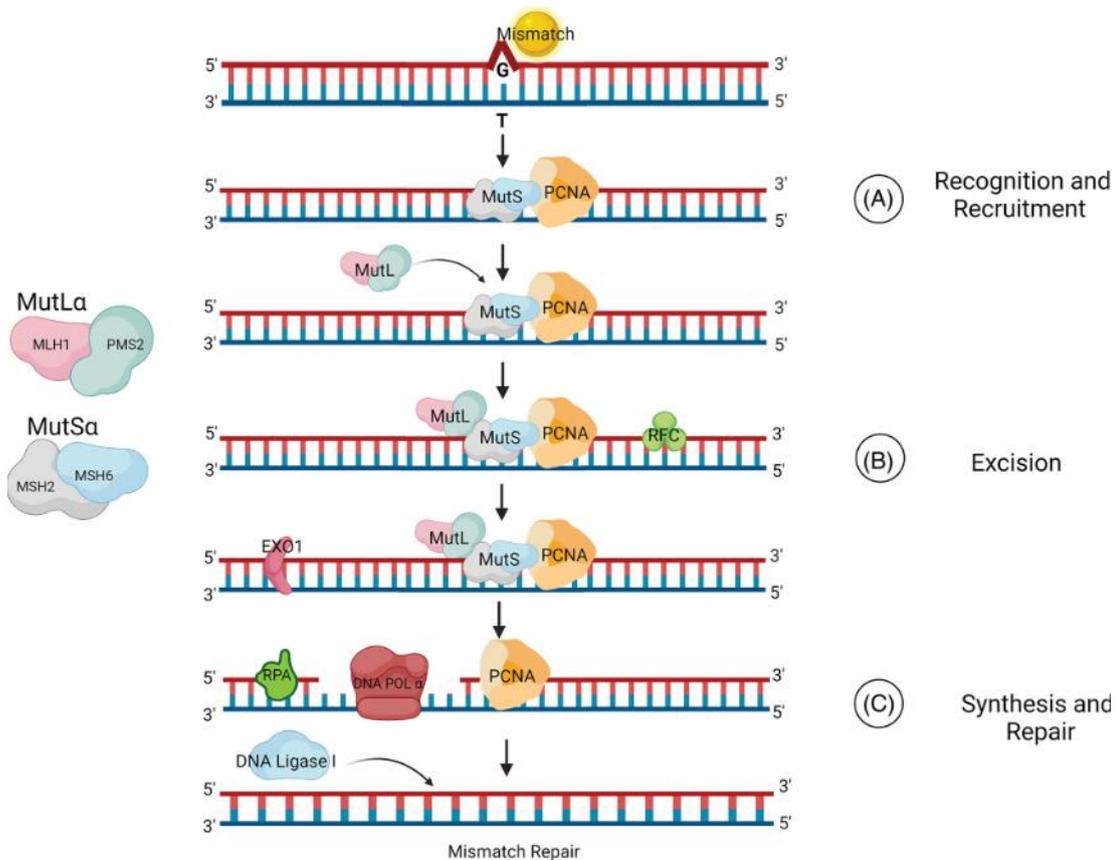


Figura 1: percorso di riparazione del mismatch (MMR). (9)

Inoltre il sistema del mismatch repair non fallisce solo nel riparare i disallineamenti, ma riduce la suscettibilità all'apoptosi indotta dal danno al DNA. (10)

Nella pratica clinica, l'instabilità dei microsatelliti viene definita alta (cioè MSI-H) quando si osserva una particolare soglia di disadattamenti a seconda del pannello utilizzato. Ad esempio, il pannello Bethesda comunemente utilizzato è costituito da due loci mononucleotidici (grande tratto di adenina BAT-25 e BAT-26) e tre loci dinucleotidici (D2S123, D5S346 e D17S250). I tumori con l'instabilità di due o più loci sono considerati MSI-H e quelli senza instabilità in nessuno dei cinque loci sono considerati MSS. I campioni con un solo locus instabile sono classificati come MSI "basso" (MSI-L). È importante sottolineare che è sempre richiesto un confronto con il DNA corrispondente non tumorale.

Lo stato MMR viene valutato per tre scopi principali: il primo è lo screening dei pazienti per sindrome di Lynch, il secondo è la predittività di risposta alle terapie che inibiscono l'asse PD-1, il terzo è l'aspetto prognostico. (9)

1.3. Diagnosi

La diagnosi tradizionale per la sindrome di Lynch utilizza un approccio in due fasi, utilizzando criteri clinici basati sulla storia clinica e familiare di cancro del paziente (Criteri di Amsterdam, Bethesda, SGO, PREMM5), con successiva conferma ottenibile tramite test genetici. (6)

Per quanto riguarda, invece, la diagnosi di sindrome di Lynch in seguito a cancro già diagnosticato, è prevista l'esecuzione di test molecolari per l'instabilità dei microsatelliti (MSI) o l'immunoistochimica (IHC). Le linee guida American Gastroenterological Association del 2015 raccomandano che i tumori di tutti i pazienti con carcinoma coloretale debbano essere testati sia con l'immunoistochimica sia per i microsatelliti. Quando il test di instabilità dei microsatelliti o l'immunoistochimica sono positivi, sono indicati i test genetici specifici della sindrome di Lynch. (6)

1.3.1. Criteri di Amsterdam e Bethesda

Nel 1991 un gruppo collaborativo internazionale di ricercatori ha concordato dei criteri, che sono diventati noti come Criteri di Amsterdam (AC), per porre il sospetto di sindrome di Lynch. Questi sono stati ampliati per consentire la diagnosi anche dei tumori extraintestinali, quindi sono stati definiti i criteri di Amsterdam II (AC-II). Successivamente, sono state sviluppate le linee guida generali di Bethesda per selezionare i pazienti con carcinoma colon-rettale da sottoporre a test preliminari.

I criteri di Amsterdam aggiornati prevedono la presenza di tutti i seguenti elementi anamnestici:

- almeno 3 parenti con un cancro ereditario al colon-retto o un carcinoma associato alla sindrome di Lynch (endometrio, intestino tenue, ureteri, rene)
- uno è parente di primo grado degli altri due
- almeno 2 generazioni colpite
- almeno 1 caso di cancro diagnosticato prima dei 50 anni
- la poliposi adenomatosa familiare (FAP) dovrebbe essere esclusa

Le linee guida Bethesda riviste per testare i tumori del colon-retto per l'instabilità dei microsatelliti (MSI) prevedono:

- cancro del colon-retto o uterino diagnosticato in un paziente di età <50 anni
- presenza di tumori del colon-retto sincroni o metacroni o di altri tumori associati alla sindrome indipendentemente dall'età
- cancro del colon-retto con instabilità dei microsatelliti elevata (MSI-H) all'istologia, presenza di linfociti infiltranti il tumore, reazione linfocitaria simil-Crohn, differenziazione mucinosa/ad anello con sigillo o modello di crescita midollare, diagnosticato in un paziente di età inferiore ai 60 anni
- Cancro del colon-retto diagnosticato in uno o più parenti di primo grado con un tumore correlato alla sindrome di Lynch, con uno dei tumori diagnosticato sotto i 50 anni.
- Cancro del colon-retto diagnosticato in due o più parenti di primo o secondo grado con tumori correlati a sindrome di Lynch, indipendentemente dall'età.

(11)

I criteri di Amsterdam II sono particolarmente rigorosi: la metà delle famiglie che soddisfano questi criteri presenta una mutazione del gene MMR, ma i criteri potrebbero mancare nel 68% dei pazienti con sindrome di Lynch. Al contrario, le linee guida Bethesda riviste hanno una migliore sensibilità, con il 72% -88% dei pazienti con sindrome di Lynch che soddisfano le linee guida, ma non riescono ancora a rilevare molti pazienti con sindrome di Lynch. Questi problemi con i criteri basati sulla clinica hanno portato allo sviluppo di una strategia alternativa di screening universale, in cui tutti i pazienti con carcinoma coloretale di nuova diagnosi vengono sottoposti a un test MSI o IHC. Questo approccio ha un'elevata sensibilità ed anche lo screening universale per le pazienti con cancro dell'endometrio sta diventando una pratica standard. (6)

1.3.2. Criteri SGO (Società di oncologia ginecologica)

Definiscono la probabilità del 5-10% di avere una predisposizione ereditaria ai tumori dell'endometrio, del colon-retto e correlati, per i quali può essere utile la valutazione del rischio genetico:

- Pazienti con carcinoma dell'endometrio o del colon-retto diagnosticato prima dei 50 anni
- Pazienti con carcinoma endometriale o ovarico con colon sincro o metacrono o altro tumore associato a Lynch a qualsiasi età
- Pazienti con tumore dell'endometrio o del colon-retto e un parente di primo grado con tumore associato a Lynch diagnosticato prima dei 50 anni
- Pazienti con carcinoma del colon-retto o dell'endometrio diagnosticato a qualsiasi età con due o più parenti di primo o secondo grado con tumori associati a Lynch indipendentemente dall'età
- Pazienti con un parente di primo o secondo grado che soddisfa i criteri di cui sopra (6)

1.3.3. Modello PREMM5

Esiste inoltre il modello predittivo PREMM5, basato su un algoritmo di previsione clinica che stima la probabilità cumulativa di un individuo di essere portatore di una mutazione associata alla sindrome di Lynch. Tale modello è basato su informazioni anamnestiche sia della persona oggetto di valutazione, sia dei parenti di primo e secondo grado. (12) Il cut-off è del 5%, oltre il quale sono raccomandati i test genetici.

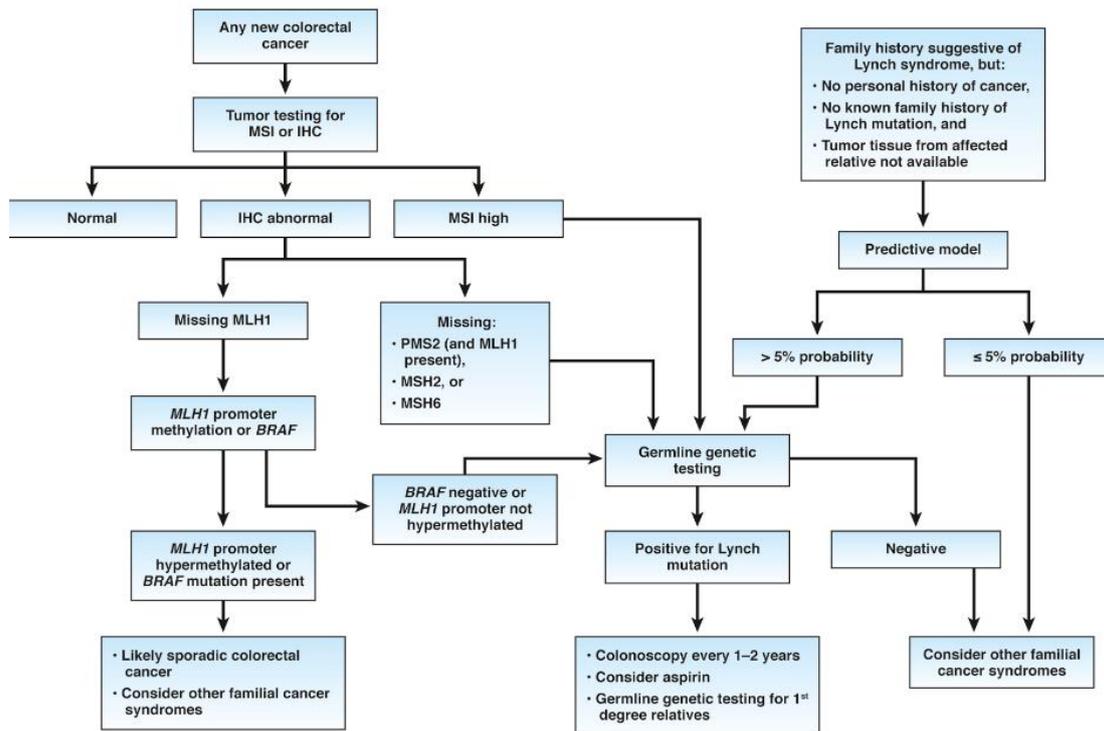


Figura 2: Strumento di supporto alle decisioni cliniche. Per il cancro del colon-retto di nuova diagnosi, iniziare in alto a sinistra. Per i pazienti con storia familiare indicativa della sindrome di Lynch, iniziare in alto a destra (2)

1.3.4. Test molecolari

I test molecolari hanno suscitato particolare attenzione negli ultimi anni a causa della loro sensibilità e specificità nell'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch, nonché per le implicazioni prognostiche e terapeutiche. Dal punto di vista della diagnosi sono quattro i principali test molecolari:

1. Test MSI (instabilità dei microsatelliti): si tratta di cambiamenti nella lunghezza delle sequenze ripetitive del DNA nei tumori rispetto alla lunghezza degli stessi loci nel tessuto non neoplastico. Tale anomalia è il risultato di un sistema di riparazione del DNA difettoso, caratteristico della sindrome di Lynch.

Storicamente vengono analizzati mediante PCR cinque loci microsatelliti: se più del 20% è instabile, si considera che il tumore abbia MSI-H.

2. Colorazione immunoistochimica (IHC) per le proteine MMR: si utilizzano anticorpi diretti verso le principali proteine di riparazione del mismatch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) e il tempo di risposta è molto veloce. I tumori con assente colorazione per una qualsiasi di queste proteine hanno una disfunzione sottostante nel macchinario MMR del DNA (MMR-D) come risultato dell'inattivazione del gene MMR epigenetico, somatico e/o germinale.
3. Analisi della metilazione del promotore MLH1 (o analisi della mutazione somatica BRAF V600E): tale metilazione si osserva nel 94% degli eventi di cancro dell'endometrio con assenza di MLH1 e PMS2
4. Test di sequenziamento somatico (e/o germinale) di nuova generazione

(3)

1.3.5. Test genetico

Il test genetico, effettuato tramite prelievo ematico, valuterà la presenza di varianti patogenetiche germinali a carico dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EpCAM mediante due tecniche di sequenziamento del DNA definite Next Generation Sequencing (NGS) e Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). (13)

1.4. Cancro dell'endometrio nella sindrome di Lynch

Il cancro dell'endometrio associato alla sindrome di Lynch (LS-EC) è il più comune tumore sentinella extraintestinale della sindrome. La probabilità di sviluppare EC come primo tumore maligno è di circa il 40%-60% nelle donne con LS. LS-EC è un cancro sentinella della SL, che indica il rischio di successivo sviluppo di altri tumori

associati alla SL, che necessita di uno screening precoce e di strategie preventive per ridurre la morbilità e la mortalità correlate al cancro. (14)

1.4.1. Caratteristiche clinico-patologiche

L'età di esordio di cancro dell'endometrio è mediamente più bassa nelle donne con sindrome di Lynch rispetto a donne con cancro dell'endometrio sporadico. Questa differenza nell'età di insorgenza si osserva anche in base al tipo di mutazione: l'età di insorgenza del EC in pazienti con mutazioni del gene MLH1 e MSH2 è risultata essere 39-49,5 anni, mentre quella dei pazienti con mutazione del gene MSH6 era 50,6-59,5 anni, e ciò fornisce una base teorica per la formulazione di misure preventive individualizzate. (15)

Un altro aspetto da considerare è l'istotipo tumorale: il carcinoma endometriode è noto per essere il tipo più comune di SL-CE. (16)

Inoltre, rispetto al cancro endometriale sporadico, la SL-CE ha una maggiore tendenza a manifestarsi nel segmento uterino inferiore. (LUS) (17) Il coinvolgimento del LUS è stato identificato come un fattore di rischio per le metastasi linfonodali, che hanno avuto un impatto negativo sulla prognosi.

Inoltre, a causa dell'aumento dei neoantigeni indotto da mutazioni più elevate, i tumori dell'endometrio con MSI/dMMR hanno mostrato più linfociti infiltranti il tumore (TIL), che hanno portato a una prognosi migliore. (18)

Ramchander et al hanno riferito che, rispetto al cancro dell'endometrio sporadico dMMR, vi era un aumento significativo delle cellule immunitarie PD-1+, CD8+ e CD45RO+ al margine invasivo del SL-CE. Inoltre, Pakish et al. hanno riferito che rispetto allo sporadico MSI-H EC, c'erano significativamente più cellule CD8 + e linfociti T citotossici attivati nello stroma in SL-CE, il che indicava una maggiore risposta immunitaria antitumorale. Inoltre, SL-CE aveva un'espressione di PD-L1 significativamente ridotta nell'epitelio tumorale e nessuna differenza nell'espressione di PD-L1 nello stroma rispetto a MSS EC, mentre lo sporadico MSI-H EC aveva un'espressione significativamente aumentata di PD-L1 sia nell'epitelio tumorale che

nello stroma, che indicava che SL-CE era meno reattivo al singolo trattamento anti-PD-L1 rispetto a CE sporadico; pertanto, altri agenti bloccanti del checkpoint immunitario o l'uso combinato dovrebbero essere esplorati separatamente in SL-CE. (14)

1.4.2. Screening

Lo screening selettivo o universale, in base ai fattori di rischio per SL, è raccomandato nei pazienti con cancro dell'endometrio.

Laddove le risorse sono disponibili, il Manchester Consensus Group raccomanda lo screening universale del tumore dell'endometrio per la sindrome di Lynch. Laddove le risorse sono limitate, il Consensus Group raccomanda lo screening:

- Alle donne a cui venga diagnosticato il tumore dell'endometrio ad un'età pari o inferiore a 60 anni
- Alle donne a cui venga diagnosticato il tumore dell'endometrio che abbiano uno o più fattori di rischio tra cui: storia personale di cancro associata alla SL metacrona o sincrona, un parente di primo grado con cancro associato alla SL a 60 anni o meno, caratteristiche patologiche fortemente suggestive di cancro associato a SL. (19)

MMR-IHC dei tessuti tumorali dovrebbe essere eseguito in un primo momento: se l'espressione delle proteine MMR è normale, si considera CE sporadico, ma se sono presenti fattori di alto rischio per sindrome di Lynch, si dovrebbe considerare il test MSI.

Se i risultati indicano perdita di proteine MLH1 (e PMS2) si procede con il test di metilazione del promotore MLH1. In assenza di metilazione del promotore, dovrebbe essere eseguito il test genetico MMR della linea germinale, alla ricerca di varianti patogene.

Se MSH2 e MSH6 non sono mutati, prendere in considerazione il sequenziamento EPCAM.

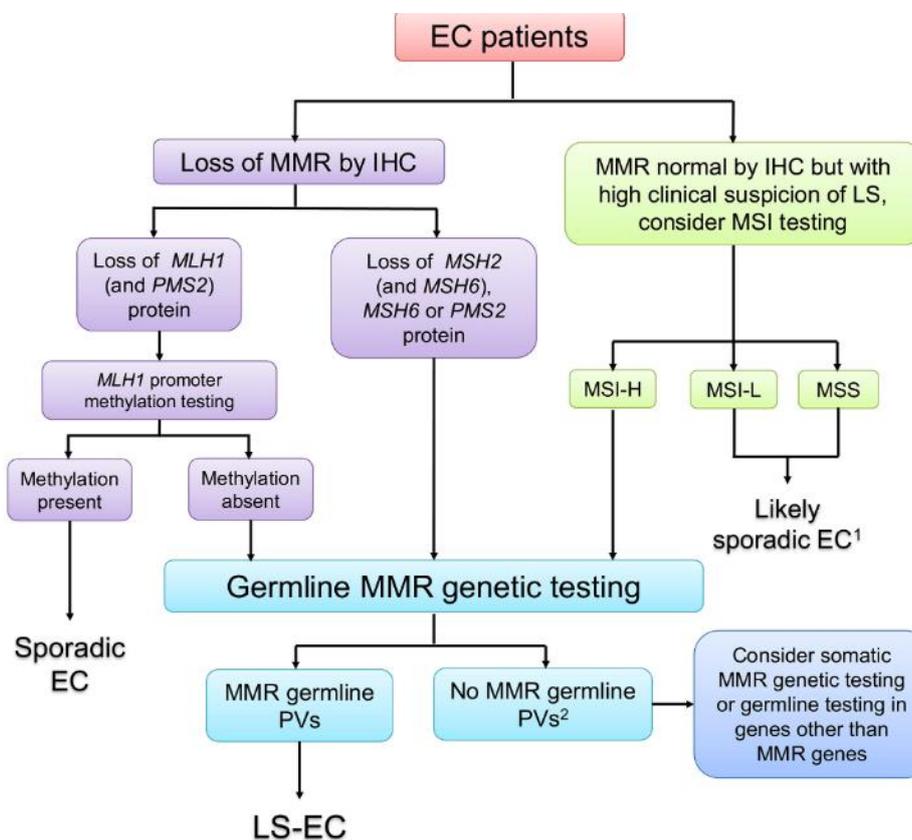


Figura 3: algoritmo per lo screening di pazienti con CE per la SL (2)

1.4.3. Prevenzione

Il Manchester International Consensus Group raccomanda che le donne con SL che non hanno avuto un cancro ginecologico si sottopongano a sorveglianza annuale facoltativa dall'età di 25 anni con un medico appropriato per discutere i sintomi di allarme del cancro dell'endometrio e del cancro ovarico e per discutere di eventuali esigenze contraccettive e di fertilità. (19)

Inoltre, l'isterectomia profilattica con salpingo-ooforectomia bilaterale è considerata un'efficace misura di riduzione del rischio (20) e dovrebbe essere offerta alle pazienti non prima di 35-40 anni dopo che esse abbiano esaudito l'eventuale desiderio riproduttivo. (19)

Queste strategie mirano a rilevare e affrontare eventuali anomalie o cambiamenti cancerosi nell'endometrio e nelle ovaie in una fase precoce, consentendo un'adeguata gestione e trattamento medico.

Capitolo 2 - Estrogeni e cancro

2.1. Estrogeni come cancerogeno

È noto ormai da molti anni che ci sia una correlazione tra estrogeni e cancro: anche prima che gli estrogeni venissero scoperti, i loro effetti erano segnalati. Ad esempio, si osservava che le suore erano più a rischio di cancro al seno rispetto alle altre donne e ciò era dovuto alla nulliparità, condizione associata ad una prolungata esposizione agli estrogeni durante la vita. (8)

Nel 1987 è stato riconosciuto e pubblicato dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) che elevate concentrazioni di estrogeni portano ad un aumento del rischio di cancro al seno e all'utero. (21)

Salama et al. nel 2008 ha dimostrato che i catecolestrogeni inducono stress ossidativo e trasformazione maligna delle cellule ghiandolari endometriali umane. (22) Tuttavia, il meccanismo esatto non è ancora del tutto chiaro.

Diversi meccanismi molecolari sono stati proposti per spiegare il legame tra estrogeni e cancro:

- 1) Gli estrogeni promuovono la proliferazione cellulare tramite segnalazione mediata dai recettori degli estrogeni (ER), sia tramite percorsi genomici che non genomici, favorendo la crescita cellulare e riducendo la sensibilità all'apoptosi, ad esempio tramite la sovraregolazione di WNT1, gene che conferisce resistenza all'apoptosi.
- 2) Gli estrogeni potrebbero promuovere la segnalazione attraverso fosforilazione di geni bersaglio correlati alla membrana cellulare, indipendentemente dall'ER. Un esempio è la fosforilazione di AKT e ERK da parte degli estrogeni in cellule prive di recettori per estrogeni.
- 3) Gli estrogeni inducono produzione di sostanze tossiche in grado di favorire lo sviluppo tumorale. Gli estrogeni, infatti, vengono trasformati dal citocromo P450 in catecolestrogeni, sostanze considerate cancerogene.

- 4) Gli estrogeni sono implicati in meccanismi di ipo e iper-metilazione del DNA. Un esempio di gene ipometilato correlato agli estrogeni è PAX2; un esempio di gene ipermetilato dagli estrogeni è MLH1, quest'ultimo ha un ruolo centrale nella progressione dei tumori con instabilità dei microsatelliti e nella sindrome di Lynch. (8)

Un aspetto importante da considerare è l'equilibrio tra ER α e ER β : l'attivazione del primo è associata all'aumento della proliferazione cellulare, mentre il secondo promuove l'apoptosi. Nelle cellule endometriali è stato dimostrato che una sottoregolazione di ER α si traduce in una riduzione della proliferazione cellulare, effetto non osservato quando ER β è bloccato. (8)

2.2. Estrogeni e cancro al colon-retto

L'espressione di recettori per estrogeni è stata osservata anche in tessuti che prima si pensava non fossero responsivi a ormoni, come la muscosa gastrointestinale. Tutti gli studi effettuati supportano l'ipotesi che alti livelli di estrogeni possano avere un ruolo protettivo in specifiche fasi della vita. Questi risultati sono, inoltre, stati utilizzati per spiegare le differenze di genere nell'incidenza di cancro al colon, con le donne che hanno un'incidenza inferiore di malattia rispetto agli uomini.

I cambiamenti ormonali associati alla gravidanza e la terapia ormonale sostitutiva sono associati a un minor rischio di cancro al colonretto.

Molto probabilmente questo dipende dal diverso rapporto ER α /ER β : nel tessuto del colon sembra prevalere l'isoforma beta, responsabile degli effetti trascrizionali degli estrogeni. Infatti si è osservato che la trasformazione maligna del colon è associata a una marcata diminuzione dell'espressione di ER- β . Diversamente nell'endometrio e nella mammella l'isoforma alfa è maggiormente rappresentata. (23)

È stato suggerito, infatti, che ER β modula la funzione di ER α e che un aumento del rapporto ER α /ER β è associato a una progressione da uno stato sano a uno stato carcinoma in quei tessuti.

A questo proposito, sono stati condotti degli studi che hanno evidenziato l'effetto protettivo della terapia sostitutiva (TOS) con estrogeni sul cancro del colon.

In uno studio caso-controllo, Newcomb e Storer hanno rilevato che le recenti utilizzatrici di TOS avevano un RR di 0,54 (95% CI, 0,36-0,81) per il cancro del colon e un RR di 0,91 (95% CI, 0,54-1,55) per il cancro del retto rispetto alle donne in postmenopausa che non hanno mai usato la terapia ormonale sostitutiva. (24)

Inoltre c'è una tendenza significativa ($P=0,0001$) alla diminuzione del rischio con l'aumentare degli anni di utilizzo. (25)

2.3. Estrogeni e cancro dell'endometrio

I tumori dell'endometrio (CE) possono essere suddivisi in due tipologie: tipo I e tipo II.

Ai primi appartengono tutti i tumori dell'endometrio a MSI-alto, sono associati agli estrogeni e si riscontrano nelle donne con esposizione a lungo termine a causa di nulliparità, menarca precoce, menopausa tardiva o uso di terapia sostitutiva con estrogeni. Anche l'obesità è considerata un fattore di rischio, poiché il tessuto adiposo produce estrogeni. Circa l'80% di tutti i carcinomi endometriali sono carcinomi associati agli estrogeni. (8)

I tumori di tipo II sono di solito di alto grado e comprendono carcinomi endometrioidi di grado 3 e tumori con istologia non endometrioidi (p. es., sierosi, a cellule chiare, a cellule miste, indifferenziati, carcinosarcoma). Questa tipologia di tumori tende a colpire donne più anziane, è meno correlata agli estrogeni, la prognosi è sfavorevole. (26)

2.4. Estrogeni e mismatch repair

Slattery et al. hanno ipotizzato che almeno uno dei principali geni MMR sia sensibile agli estrogeni e che la perdita di estrogeni si traduca nella perdita di capacità di riparazione di DNA disappaiato. (27)

Wada-Hiraike et al. hanno riportato un'interazione diretta tra recettore degli estrogeni (ER) e il gene MSH2, suggerendo che quest'ultimo fosse un potente co-attivatore di ER α e da ciò è emersa la possibilità che co-attivatori comuni di ER e persino ER stesso potrebbero avere un ruolo funzionale nel DNA MMR. (28)

Myamoto et al. hanno dimostrato che un ambiente ricco di estrogeni favorisce l'attività funzionale di MLH1 e MSH2, migliorando l'attività di MMR. Si può infatti osservare come l'attività di MMR sia migliorata dal trattamento con estradiolo mediato dalla via ER e questo compenserebbe idealmente gli errori di replicazione che si verificano in fase proliferativa. Una minor attività di MMR spiegherebbe quindi anche l'insorgenza di carcinomi endometriali in una fase di minor proliferazione, ovvero in postmenopausa, quando gli estrogeni sono più bassi.

Questi dati supportano l'associazione tra estrogeni e MMR, suggerendo un'attivazione trascrizionale della proteina complessa MMR mediata dagli estrogeni. (29)

In sintesi, gli studi mostrano una correlazione positiva tra estrogeni e attività MMR: alti livelli di estrogeni favoriscono la proliferazione cellulare ma il sistema sembra proteggersi dai danni al DNA tramite il sistema MMR.

Quando però il sistema MMR viene deregolamentato, ad esempio da ipermetilazione di MLH1, questo meccanismo protettivo viene perso.

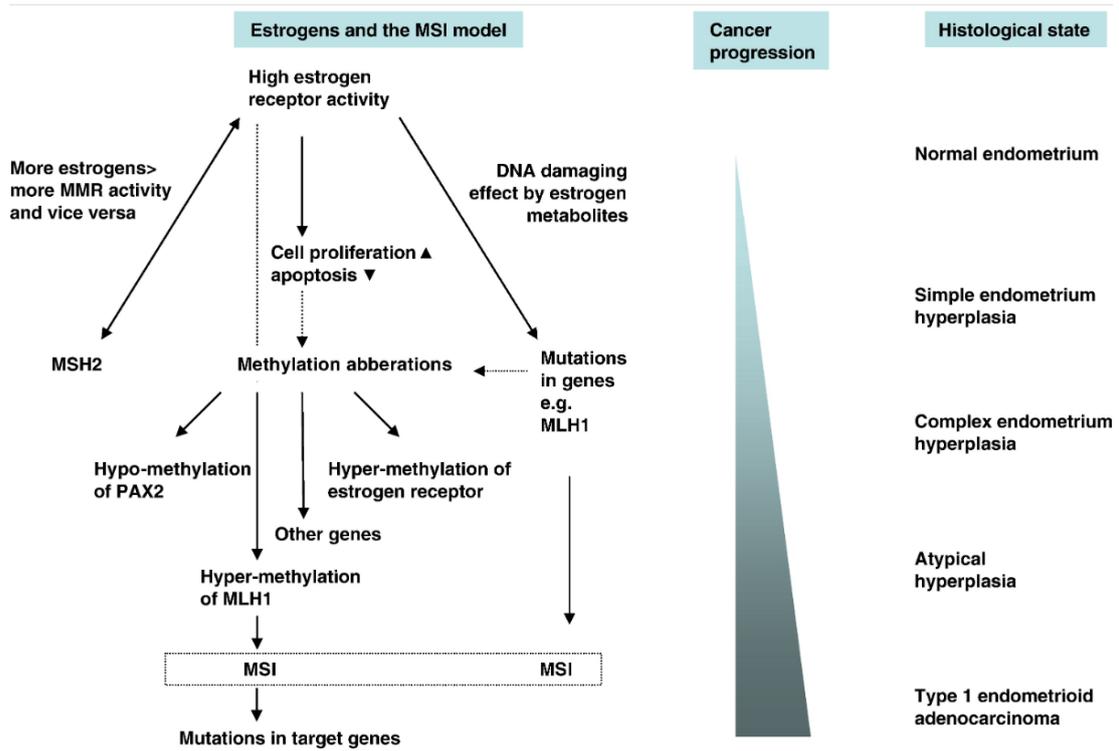


Figura 4: Modello per il ruolo degli estrogeni nella progressione dei tumori instabili dei microsatelliti. (11)

Capitolo 3 - Effetti dei contraccettivi ormonali combinati

I COC esercitano il loro effetto contraccettivo mediante due diversi meccanismi:

1. l'inibizione dell'ovulazione: la componente progestinica impedisce il picco dell'ormone luteinizzante necessario per il rilascio dell'ovulo.
2. effetti progestinici locali su endometrio e su tessuto genitale.

La componente estrogenica della pillola serve anche a fornire un profilo di sanguinamento più tollerabile e accettabile, stabilizzando l'endometrio durante i giorni di assunzione di ormoni esogeni, con conseguente desquamazione dell'endometrio (ossia sanguinamento da sospensione) dopo l'interruzione dell'assunzione. Gli estrogeni servono anche ad aumentare l'efficacia contraccettiva inibendo il rilascio dell'ormone follicolo-stimolante dall'ipofisi, inibendo così ulteriormente lo sviluppo del follicolo dominante e prevenendo il rilascio dell'ovulo. (30)

I vantaggi dell'uso di contraccettivi ormonali combinati vanno al di là dell'effetto contraccettivo e derivano principalmente dal loro meccanismo d'azione che agisce sulla soppressione dell'ovulazione e sui tessuti genitali. Nonostante non sia ancora del tutto chiaro quali siano le cause di questi vantaggi, gli studi epidemiologici hanno dimostrato come l'uso di COC possa influire positivamente su vari aspetti clinici. Contrariamente a quanto riportato dai media, i COC forniscono un bilancio favorevole tra i benefici e i rischi per le persone che li utilizzano, specialmente per quanto riguarda i benefici non contraccettivi associati all'uso. (30)

Di seguito sono riportati alcuni dei numerosi benefici e rischi dell'utilizzo dei COC.

3.1. Trombosi venosa

L'uso di contraccettivi ormonali combinati (COC), contenenti estrogeno e progestinico, è associato ad un aumento dei livelli di fattori procoagulanti circolanti nel plasma come fibrinogeno (FI), protrombina (FII), fattori VII, VIII e X, nonché a una moderata diminuzione del fattore procoagulante V (FV), con aumentato rischio di

trombosi. (31) Questo effetto collaterale è raro ma è l'effetto avverso grave più frequente. (32)

L'impiego precoce dei contraccettivi orali può aumentare la probabilità di eventi tromboembolici (TEV), che si manifestano principalmente come trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP). Inoltre, le donne che assumono COC possono subire TEV meno comuni, come trombosi a livello degli arti superiori e addome, trombosi dei seni cerebrali e tromboflebite venosa superficiale.

Diversi studi hanno valutato il rischio di trombosi con l'uso di contraccettivi orali. (33) La maggior parte di questi studi ha studiato l'effetto dose-dipendente del contenuto di estrogeni delle pillole OC sullo sviluppo di TEV: i risultati hanno suggerito che il rischio è doppio nelle donne che ricevono pillole contenenti dosi più elevate di estrogeni.

Secondo una revisione del 2014 che ha confrontato diversi studi, l'uso di contraccettivi orali combinati ha aumentato il rischio di trombosi venosa rispetto al mancato uso (rischio relativo 3,5, intervallo di confidenza al 95% da 2,9 a 4,3). Il rischio relativo di trombosi venosa per i contraccettivi orali combinati con 30-35 µg di etinilestradiolo e gestodene, desogestrel, ciproterone acetato o drospirenone era simile e circa il 50-80% più alto rispetto ai contraccettivi orali combinati con levonorgestrel. (32)

3.2. Rischio cardiovascolare

L'utilizzo di COC può aumentare il rischio di infarto miocardico e ictus ischemico di circa 2 volte. (34) Per fortuna, nella maggioranza delle donne in età fertile, il pericolo di eventi cardiovascolari è bassissimo, anche assumendo la pillola anticoncezionale. Nonostante ciò, non è ancora del tutto comprensibile come individuare le donne che potrebbero essere esposte a un rischio superiore ai benefici offerti dai COC.

Le controindicazioni rilevanti offerte sia dall'OMS che dall'ACOG (35) includono il fumo nelle donne di età pari o superiore a 35 anni e una storia di cardiopatia ischemica o ictus. Nonostante l'OMS stabilisca che l'ipertensione sia da evitare quando si utilizzano COC, le linee guida dell'ACOG suggeriscono di considerare l'utilizzo di tali

contraccettivi orali nelle donne con ipertensione controllata purché non fumino, siano sotto i 35 anni e non presentino malattie vascolari d'organo. Allo stesso modo, l'ACOG suggerisce di usare COC solo in donne affette da diabete non fumatrici con meno di 35 anni, senza ipertensione e senza malattie micro o macrovascolari note, mentre l'OMS autorizza l'uso di queste pillole solo in donne diabetiche da meno di 20 anni e senza problemi di malattie vascolari note. In entrambe le linee guida a seconda della gravità e di ulteriori fattori di rischio, la dislipidemia potrebbe precludere l'utilizzo di queste pillole.

Esistono strumenti di facile utilizzo per la stima del rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari e vengono utilizzati di routine dai medici quando prendono decisioni terapeutiche per i pazienti: uno di questi strumenti è il calcolatore di rischio Framingham, un calcolatore di previsione del rischio multivariabile che incorpora età, sesso, pressione sanguigna e uso di farmaci antipertensivi, livelli di colesterolo e presenza di diabete.

Nel complesso, i medici devono continuare a personalizzare l'uso di COC in base agli obiettivi del paziente insieme ai vari rischi e benefici dei COC (e delle loro alternative). Sembra prudente informare i pazienti, in particolare quelli con fattori di rischio cardiovascolare, che l'attuale uso di COC può raddoppiare il rischio di infarto miocardico e ictus ischemico. Tuttavia, sembra preferibile fornire ai pazienti una stima dei rischi assoluti quando possibile perché i rischi relativi possono essere difficili da comprendere appieno per i pazienti. (36)

3.3. Depressione

Parliamo di depressione quando un individuo presenta cinque o più sintomi durante lo stesso periodo di due settimane e almeno uno dei sintomi dovrebbe essere umore depresso o anedonia. La prevalenza della depressione è più alta nelle donne rispetto agli uomini, il che può dipendere in parte dal potenziale ruolo centrale dei due ormoni sessuali femminili, estrogeni e progesterone. L'ipotesi di un'associazione tra ormoni sessuali e sintomi depressivi deriva dai sintomi in menopausa e durante la fase premestruale.

Negli ultimi decenni, la relazione tra COC e sintomi depressivi è stata indagata in diversi studi, con risultati controversi.

Nel 2016, Skovlund et al. (37) hanno pubblicato un ampio studio prospettico di coorte per studiare l'associazione tra contraccettivi e disturbi dell'umore. Sono state incluse nell'analisi un totale di 1.061.997 donne di età compresa tra 15 e 34 anni, escludendo le donne che avevano una precedente diagnosi o trattamento di depressione, altri disturbi psichiatrici, cancro, trombosi venosa o una storia di infertilità. Il periodo medio di follow-up è stato di 6,4 anni. Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di COC avevano un rapporto del tasso di incidenza (RR) aggiustato per il primo utilizzo di un antidepressivo di 1,34 (IC 95%: 1,27-1,40). Considerando i diversi composti, il rischio più elevato è stato associato all'utilizzo di medrossiprogesterone acetato [RR 2.7 (IC 95%: 2.45-2.87)], l'impianto sottocutaneo [RR 2.1 (IC 95%: 2.01-2.24)], il cerotto [RR 2.0 (IC 95%: 1.76-2.18)] e l'anello vaginale [RR 1.6 (IC 95%: 1.55-1.69)]. I rischi relativi per il primo uso di antidepressivi [RR 1,4 (95% CI, 1,34-1,46)] e per la prima diagnosi di depressione [RR 1,5 (95% CI, 1,36-1,64)] hanno raggiunto il picco dopo sei mesi di uso del contraccettivo.

È interessante notare che diverse analisi stratificate per età hanno riportato che gli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni hanno un rischio più elevato di iniziare una terapia antidepressiva [RR 1,8 (IC 95%: 1,72-1,88)].

Nel 2018 Gregory et al. (38) hanno esaminato la relazione tra uso di contraccettivi e depressione tra le donne che frequentano il college negli Stati Uniti. Il campione analitico comprendeva 145.938 donne che riferivano uso di contraccettivi e 202.759 non utilizzatrici con un'età media di 21,26 anni (SD = 3,24). Il metodo contraccettivo più comune era orale (82%), seguito da un dispositivo intrauterino (7%) e da un anello vaginale (5%). L'uso del contraccettivo ha aumentato significativamente le probabilità che venisse diagnosticata la depressione in tutte le fasce d'età; in particolare, le donne nella fascia di età 18-19 hanno presentato l'OR più alto (1.558).

Infine, utilizzando i dati di TRAILS, Anderl et al. (39) hanno riportato che l'uso di contraccettivi orali in età adolescenziale era associato a un piccolo ma significativo aumento del rischio di sperimentare un episodio di disturbo depressivo maggiore nella prima età adulta (OR mediana = 1,41; OR min = 1,08; OR max = 2,18, $p < 0,001$), in

particolare in giovani donne senza una storia di disturbo depressivo maggiore nell'adolescenza (OR mediana = 1,72; OR min = 1,21; OR max = 2,18, $p < 0,001$).

(40)

3.4. Gravidanza extrauterina

Gli anticoncezionali ormonali combinati svolgono principalmente il compito di fornire una difesa efficace dalla gravidanza e questo riduce anche il rischio di gravidanza ectopica. Tuttavia, c'è un'altra importante funzione che svolgono: la capacità di diminuire il rischio di malattia infiammatoria pelvica. Questa seconda funzione può essere altrettanto fondamentale per ridurre il rischio di gravidanza ectopica. (41) Ciò che non è chiaro è se il rischio di gravidanza extrauterina sia aumentato tra quelle poche donne che concepiscono durante l'assunzione di COC. Ci sono prove che le donne che rimangono incinte mentre assumono contraccettivi orali a base di solo progestinico possono avere una maggiore probabilità che la gravidanza sia extrauterina. (42)

3.5. Sintomi del disturbo disforico premestruale

Il sollievo dai sintomi del disturbo disforico premestruale (PMDD) è un beneficio apparentemente associato solo a specifici regimi di COC. I primi studi che hanno valutato una varietà di regimi monofasici e multifasici non sono riusciti a dimostrare un beneficio dei COC nel migliorare l'umore premestruale, nonostante la capacità dei COC di inibire l'ovulazione e quindi prevenire i cambiamenti ormonali che si credeva fossero associati ai disturbi dell'umore legati al ciclo mestruale. Joffe et al. (43) hanno concluso che "le pillole contraccettive orali non influenzano l'umore premestruale nella maggior parte delle donne".

Tuttavia, due studi successivi (44) (45) che hanno valutato una formulazione di EE da 20 µg combinata con DRSP da 3 mg in un regime 24/4 hanno rilevato che, rispetto al placebo, i sintomi emotivi del PMDD erano significativamente ridotti.

Più o meno nello stesso periodo, uno studio che confrontava una compressa da 30 µg di EE/3 mg di DRSP in un regime convenzionale 21/7 con un regime di uso prolungato (168 giorni) che comprendeva la stessa compressa ha rilevato un significativo miglioramento dei sintomi premenstruali tra le utilizzatrici del regime esteso. (46) Sebbene nessuno di questi regimi DRSP sia stato valutato nel trattamento del PMDD, entrambi i regimi si sono rivelati efficaci nel ridurre i sintomi fisici e dell'umore premenstruali. (30)

3.6. Sanguinamenti uterini anomali

È stato dimostrato che i metodi contraccettivi combinati sotto forma di pillola (47) anello vaginale e cerotto transdermico consentono il controllo del ciclo, riducendo significativamente la perdita di sangue mestruale e l'incidenza di sanguinamento irregolare.

La componente estrogenica nei contraccettivi orali combinati estrogeno-progestinici previene la secrezione di FSH e lo sviluppo di un follicolo dominante. Fornisce inoltre stabilità e crescita endometriale e migliora l'impatto progestinico. Il progestinico previene il picco di LH e l'ovulazione e crea un rivestimento endometriale atrofico, riducendo così la perdita di sangue complessiva al momento dell'emorragia da sospensione. (48)

Dienogest/estradiolo valerato è l'unica combinazione approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento del forte sanguinamento mestruale. In uno studio controllato randomizzato (RCT), Jensen et al (48) hanno riscontrato che questo contraccettivo è molto efficace nel ridurre la perdita di sangue mestruale, rispetto al placebo.

Inoltre, tutte le forme di COC sono prontamente utilizzate per trattare con successo il sanguinamento uterino anomalo acuto e cronico, nonostante la mancanza di dati da RCT a supporto di questo uso. (49)

3.7. Cefalea

Nella pratica clinica, molte donne riferiscono che la cefalea sia un effetto collaterale indesiderato della contraccezione ormonale, che può portare all'interruzione del metodo. L'intervallo senza ormoni è un momento specifico di aumento della cefalea, innescato dalla brusca interruzione degli estrogeni. (50)

Uno studio multicentrico in Canada, condotto su 1708 soggetti, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un COC a basso dosaggio contenente 20 mcg di etinilestradiolo e 100 mcg di levonorgestrel, della durata di 21 giorni in cicli di 28 giorni (7 giorni di placebo) per un massimo di 36 cicli. Cefalea (2%) e sanguinamenti intermestruali (2%) sono stati gli effetti avversi più comuni citati come motivi di ritiro dallo studio. (51)

In uno studio non comparativo multicentrico condotto su 1027 donne che assumevano un COC contenente 20 mcg di etinilestradiolo e 3 mg di drospirenone per 13 cicli di 24 giorni di trattamento attivo seguiti da 4 giorni senza ormone, il 6,5% ha riferito cefalea correlata al trattamento. (52)

La riacutizzazione iniziale nei primi cicli di utilizzo sembra risolversi con l'uso continuato. Delle 3679 donne che hanno iniziato a prendere COC per la prima volta, utilizzando 20 mcg di etinilestradiolo e 150 mcg di desogestrel, il 36% ha riferito cefalea al basale. Dopo 3 cicli, il 14% ha riferito peggioramento della cefalea, il 57% ha riferito un miglioramento e il 28% non ha riportato alcun cambiamento. La nuova insorgenza ha colpito solo lo 0,5%. (53)

Alcuni studi suggeriscono che la dose di etinilestradiolo può influenzare il rischio di cefalea. In uno studio su un COC contenente 30 mcg di etinilestradiolo e 150 mcg di desogestrel, il 5% delle donne ha riferito cefalea durante il sesto ciclo. In uno studio simile dello stesso autore utilizzando un COC contenente 20 mcg di etinilestradiolo e 150 mcg di desogestrel, solo il 2% delle donne ha riferito mal di testa durante il sesto ciclo, anche se di fatto gli studi comparativi non supportano un effetto della dose di etinilestradiolo sulla cefalea. (54)

Sebbene, quindi, la cefalea sia un frequente ed invalidante effetto collaterale della terapia con COC, una gestione efficace di questo sintomo, modificando il regime ormonale, può migliorare la morbilità e migliorare l'efficacia contraccettiva.

3.8. Dismenorrea

I contraccettivi ormonali combinati si dimostrano efficaci nel trattamento della dismenorrea in circa il 70-80% delle donne. La soppressione dell'ovulazione e la prevenzione della crescita dell'endometrio contribuiscono a ridurre la produzione di prostaglandine, progesterone e vasopressina. Ci sono evidenze che indicano un miglioramento della dismenorrea con l'utilizzo della pillola contraccettiva orale combinata (OCP), dell'anello contraccettivo intravaginale e del cerotto. In particolare, l'uso prolungato degli OCP potrebbe risultare più efficace rispetto all'uso ciclico.

Chan ha riferito che i livelli di $PGF2\alpha$ nel liquido mestruale erano più bassi in due donne con dismenorrea trattate efficacemente con COC rispetto a sei donne con dismenorrea non trattata o controlli normali. (55)

In due studi condotti da Ekstrom, è stato osservato che la pressione all'interno dell'utero, misurata attraverso la valutazione dell'ampiezza della pressione totale, è diminuita e il dolore è migliorato il primo giorno del flusso mestruale successivo al trattamento con una combinazione di contraccettivi ormonali a basso dosaggio. Presi insieme, questi piccoli studi suggeriscono che il COC può ridurre il dolore diminuendo la produzione di PG e la pressione intrauterina.

Robinson, nel suo studio, ha monitorato un gruppo di adolescenti che avevano iniziato a utilizzare i contraccettivi ormonali combinati (COC) a fini contraccettivi. La presenza e l'intensità della dismenorrea sono state valutate al basale e a 3 e 6 mesi mediante interviste che utilizzavano un sistema di punteggio verbale multidimensionale. Tra le 56 ragazze che riportavano una dismenorrea grave, il 70% ha riscontrato una riduzione del dolore o del sanguinamento mestruale dopo l'inizio dell'assunzione dei COC. È emerso che coloro che hanno sperimentato tali effetti

positivi hanno avuto otto volte più probabilità di continuare ad utilizzare regolarmente i COC rispetto a coloro che non hanno riscontrato tali benefici. (56)

(57)

3.9. Aumento ponderale

L'aumento di peso è comunemente considerato un possibile effetto indesiderato dell'utilizzo di contraccettivi ormonali combinati. Molte donne e anche alcuni medici ritengono che vi sia un'associazione tra l'uso di tali contraccettivi e l'aumento di peso. In un sondaggio condotto nel Regno Unito, quasi tre quarti delle donne hanno riportato di credere che l'aumento di peso fosse correlato all'utilizzo di contraccettivi orali. (58)

La preoccupazione riguardante l'aumento di peso può fungere da deterrente per l'inizio dell'uso dei contraccettivi ormonali combinati e può portare alla loro interruzione precoce da parte degli utenti. Infatti, l'aumento di peso è stata la motivazione più frequentemente citata per interrompere l'utilizzo dei contraccettivi orali in uno studio condotto su donne adulte negli Stati Uniti. (59)

Un secondo sondaggio ha rivelato che circa il 20% delle donne ha dichiarato che l'aumento di peso era una delle ragioni principali per interrompere l'utilizzo del contraccettivo orale o per non iniziarne l'uso. (60)

Tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale diretta tra l'uso dei contraccettivi ormonali combinati e l'aumento di peso. Sono state avanzate diverse ipotesi riguardo ai meccanismi attraverso i quali i contraccettivi ormonali combinati potrebbero influire sull'aumento di peso. In generale, l'aumento di peso può essere attribuito a un aumento di uno o più fattori, tra cui ritenzione idrica, massa muscolare e accumulo di tessuto adiposo. La ritenzione idrica potrebbe essere indotta dall'attività mineralcorticoide, che si verifica quando l'etinilestradiolo, l'estrogeno presente nei contraccettivi orali combinati, interagisce con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. (61)

Gli estrogeni sono stati associati a un aumento del tessuto adiposo sottocutaneo, in particolare nelle regioni del seno, dei fianchi e delle cosce. Le proprietà anaboliche dei contraccettivi ormonali combinati potrebbero influenzare l'assunzione di cibo attraverso un effetto fisiologico sulla sazietà e sull'appetito. (62)

È difficile studiare una possibile associazione causale tra COC e aumento di peso, anche perché fisiologicamente le donne tendono ad aumentare di peso nel tempo. Inoltre il confronto è complicato dalla varietà e formulazioni di COC.

(63)

3.10. Funzione sessuale

La diminuzione del piacere sessuale riportata da alcune donne che utilizzano metodi contraccettivi ormonali può rappresentare una barriera all'uso di tali metodi, aumentando potenzialmente la vulnerabilità delle donne a una gravidanza non pianificata.

Con i contraccettivi ormonali sono stati riportati effetti negativi su diverse aree della sessualità femminile, come diminuzione del desiderio sessuale, riduzione della lubrificazione e della frequenza dei rapporti, eccitazione, orgasmo, pensieri sessuali, interesse e godimento. Sono stati riportati anche sintomi del pavimento pelvico come dispareunia, incontinenza urinaria, vestibolodinia e cistite interstiziale. I contraccettivi ormonali combinati sono anche stati associati a cambiamenti anatomici a lungo e breve termine, come la vulvovaginite atrofica e una riduzione dello spessore delle piccole labbra e dell'area introitale vaginale.

Alcuni studi sostengono che il desiderio e la frequenza dei rapporti sessuali aumentino naturalmente intorno all'ovulazione e prima del ciclo mestruale, e l'inibizione dell'ovulazione associata all'uso dei contraccettivi ormonali combinati e la regolazione del ciclo potrebbero attenuare questo effetto, con un possibile impatto negativo sulla libido. (64) Inoltre, l'uso prolungato dei contraccettivi orali combinati e l'età più giovane all'inizio dell'utilizzo sono stati associati a un rischio relativo più elevato di vestibolodinia, con conseguenti effetti negativi sulla funzione sessuale femminile. (65)

Nonostante sia stata descritta un'associazione tra contraccezione ormonale e funzione sessuale, ci sono risultati contraddittori tra diversi studi a questo riguardo.

Alcuni studi non hanno riscontrato alcun cambiamento nella funzione sessuale con i contraccettivi ormonali (66), altri studi hanno evidenziato un miglioramento della

stessa, ovvero, il non utilizzo di alcuna forma di contraccezione è correlato a tassi più elevati di disfunzione sessuale rispetto all'uso di contraccettivi orali combinati. Inoltre, sono stati riportati tassi inferiori di disfunzione sessuale tra le donne che utilizzano dispositivi intrauterini al rame (21%) o dispositivi intrauterini al levonorgestrel (LNG-IUS) (10%) rispetto a quelle che non utilizzano alcuna forma di contraccezione (35%). Oltre a ciò, la percezione di una diminuzione della funzione sessuale correlata all'utilizzo di contraccezione può portare ad evitare l'uso di metodi contraccettivi efficaci. Al contrario, il mancato utilizzo di metodi contraccettivi può essere esso stesso un fattore di disfunzione sessuale, spesso a causa delle preoccupazioni riguardanti una gravidanza non desiderata.

La funzione sessuale femminile è un fenomeno complesso e influenzato da diversi fattori biologici, psicologici e ambientali. Pertanto, una comprensione completa della funzione sessuale delle donne richiede una valutazione individuale di tali fattori. Di conseguenza, la disfunzione sessuale non deve essere automaticamente associata all'uso di contraccezione ormonale. (65)

3.11. Terapia contraccettiva e cancro

I contraccettivi orali, la forma più comune di contraccezione efficace e reversibile, riducono significativamente gli oneri personali e sociali associati a gravidanze indesiderate. Oltre a questi benefici, essi offrono effetti benefici su acne e regolazione della dismenorrea.

Inoltre, l'uso di contraccettivi orali ha influenza su alcuni tipi di cancro.

3.11.1. Incidenza di tumore al seno

Sebbene il rischio complessivo di cancro al seno tra le utilizzatrici di contraccettivi ormonali sia basso, molti studi hanno suggerito un aumento del rischio diverso da zero. (67)

Ad esempio, in uno studio prospettico di coorte danese del 2017, 1,8 milioni di donne sono state seguite per più di 10 anni per valutare l'associazione tra contraccezione

ormonale e rischio di carcinoma mammario. Tra gli 11.517 casi di cancro al seno che si sono verificati, il rischio relativo tra le donne con uso attuale o recente di contraccettivi era più alto rispetto a quelle senza. Tuttavia, l'aumento assoluto complessivo del rischio era piccolo, con circa una diagnosi di cancro al seno ogni 7690 donne che usavano contraccettivi ormonali per un anno.

Al contrario, un vecchio studio di coorte britannico che ha analizzato 774.000 utilizzatori di contraccettivi e 339.000 che non ne hanno mai fatto uso ha concluso che non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel rischio di sviluppare il cancro al seno.

Sulla base delle stime puntuali di alcune meta-analisi, l'aumento approssimativo del rischio assoluto stimato nel corso della vita di cancro al seno dovuto all'uso di contraccettivi orali è dello 0,89% (NNH, 113). (68)

Tuttavia, poiché i set di dati utilizzati per valutare il rischio in questo sottoinsieme della popolazione si basano su studi osservazionali, non è possibile, di fatto, stabilire alcuna relazione causale definita.

3.11.2. Incidenza di tumore della cervice uterina

Per la carcinogenesi cervicale è necessaria un'infezione persistente con HPV, pertanto la donne positive a HPV rappresentano la popolazione più rilevante per valutare i rischi di cancro cervicale associati all'uso di contraccettivi orali.

L'uso di contraccettivi orali è stato associato ad un aumento statisticamente non significativo del carcinoma cervicale invasivo (OR, 1,29; CI, 0,88-1,91) e del cancro cervicale in situ (OR, 2,54; CI, 0,95-6,78).

Tuttavia, la durata dell'uso era significativamente associata all'incidenza del cancro, tanto che nelle donne positive all'HPV che usavano contraccettivi orali da 5 a 9 anni (OR, 2,82; CI, 1,46–5,42) e ≥ 10 anni (OR, 4,03; CI, 2,09– 8.02) si è registrato un aumento significativo del rischio di tumori cervicali rispetto a chi non ne ha mai fatto uso. La tendenza non è stata osservata per le donne che hanno usato contraccettivi orali per < 5 anni. (69)

3.11.3. Incidenza di tumore coloretale

È stato riscontrato che gli ormoni sessuali femminili endogeni ed esogeni, estrogeni e progesterone, possono ridurre il rischio di tumori del colon-retto, e questo può avvenire tramite diversi meccanismi, di cui il principale è dato dall'influenza degli ormoni sui cambiamenti nella sintesi e nella secrezione della bile. L'effetto complessivo è una ridotta concentrazione di acidi biliari nel colon. (70)

Inoltre gli estrogeni inibiscono la crescita in vitro delle cellule tumorali del colon.

È stato dimostrato che i recettori degli estrogeni sono presenti nelle cellule della mucosa del colon, sia normale sia neoplastica; il gene ER (recettore degli estrogeni) ha dimostrato di svolgere un ruolo chiave nella soppressione del tumore.

Quindi in base a questi risultati, è altamente probabile che il rischio di cancro del colon-retto sia inversamente correlato all'uso di contraccettivi orali. Risultati come questi sono stati mostrati da diversi studi epidemiologici descrittivi di cancro del colon-retto, con ampi risultati che dimostravano una correlazione inversa tra il rischio di cancro e la terapia ormonale.

Una metanalisi recente mostra una riduzione del 21% del rischio di sviluppare il cancro al colon tra gli utilizzatori di contraccettivi orali. C'è una marcata riduzione del RR nei soggetti che hanno mostrato un recente uso di pillola contraccettiva orale, tuttavia questo impatto non sembra essere dipendente dalla durata dell'utilizzo. (70)

Questi risultati costituiscono la base di scelte informate sui contraccettivi per una migliore comprensione di questa potenziale relazione. (71)

Ci sono alcuni aspetti dell'uso di contraccettivi orali e del rischio di carcinogenesi del colon-retto che rimangono indefiniti e devono essere ulteriormente studiati. (70)

3.11.4. Incidenza di tumore dell'endometrio

Diversi studi hanno dimostrato un ruolo protettivo dei contraccettivi orali nei confronti dell'insorgenza di cancro dell'endometrio, inoltre è stata osservata una relazione tempo- dipendente positiva in funzione della durata di utilizzo.

Una metanalisi ha confrontato 9 studi che hanno valutato l'associazione tra uso di contraccettivi orali e incidenza di cancro dell'endometrio: i risultati mostrano un effetto protettivo contro il cancro dell'endometrio associato all'uso costante di contraccettivi orali (OR, 0,57; CI, 0,43-0,77).

Sulla base delle stime puntuali delle meta-analisi, la diminuzione approssimativa del rischio assoluto di cancro dell'endometrio è dell'1,77% (NNT 60).

3.11.5. Contraccettivi orali, sindrome di Lynch e incidenza di tumore dell'endometrio

Per la sindrome di Lynch, l'associazione tra fattori ormonali femminili e rischio di cancro dell'endometrio non è chiara. I risultati di uno studio multicentrico randomizzato che ha studiato l'influenza del contraccettivo orale e del medrossiprogesterone acetato sulla proliferazione endometriale in 51 donne con sindrome di Lynch hanno suggerito che, analogamente a quello nella popolazione generale, l'esposizione a breve termine al progesterone esogeno ha ridotto la proliferazione epiteliale endometriale in questo gruppo di donne. (72)

Amankwah et al. hanno studiato l'associazione tra fattori ormonali e il rischio di cancro dell'endometrio microsatellite stabile (n = 103) e microsatellite instabile (n = 258). Hanno riportato un rischio ridotto di cancro dell'endometrio microsatellite-instabile per le donne che hanno partorito rispetto alle donne nullipare (odds ratio, 0,53 [95% CI, 0,28-1,02]) e per le donne che hanno assunto contraccettivi orali per almeno 5 anni rispetto a quelle che li hanno assunti per meno di 6 mesi (odds ratio, 0,43 [95% CI, 0,23-0,77]).

C'è stata una crescente riduzione del rischio di cancro dell'endometrio associata a una maggiore durata dell'uso di contraccettivi orali e un'associazione inversa più forte per

le donne con un tumore microsatellitare instabile rispetto a quelle con un tumore microsatellite stabile. (73)

Un'associazione inversa tra proliferazione endometriale e contraccettivi ormonali nella sindrome di Lynch è stata riportata anche in uno studio multicentrico randomizzato. In quello studio, 51 donne con una mutazione nota del gene MMR o una storia di cancro associato alla sindrome di Lynch che soddisfacevano i criteri di Amsterdam sono state assegnate in modo casuale a ricevere pillole contraccettive orali o medrossiprogesterone acetato per 3 mesi e valutate per la proliferazione endometriale prima e dopo il trattamento. Dopo il trattamento è stata osservata una significativa diminuzione della proliferazione epiteliale endometriale in entrambi i gruppi, suggerendo che i contraccettivi ormonali possono essere utili agenti chemiopreventivi in queste donne ad alto rischio. (74)

Capitolo 4 - Percezione riguardante benefici e rischi delle terapie contraccettive combinate nelle pazienti con sindrome di Lynch: uno studio prospettico comparativo

4.1. Introduzione e obiettivi

Questo studio prospettico mira a valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e le convinzioni delle donne con LS riguardo ai COC e ai loro potenziali effetti sullo sviluppo di malattie specifiche e sul rischio di cancro, confrontandole con la popolazione generale. Considerando i fattori psicosociali e le percezioni individuali del rischio di cancro, questo studio cerca di contribuire a un processo decisionale informato, consulenza personalizzata e migliori strategie per la gestione del rischio di cancro ginecologico nelle donne con LS.

Nel contesto della LS, le preferenze delle donne per le opzioni di gestione del rischio di cancro ginecologico, incluso il tipo e la frequenza degli interventi, sono state relativamente poco studiate. (75) Vari fattori psicosociali e percezioni individuali del rischio di cancro, influenzate da fattori socioeconomici e demografici, nonché esperienze personali con membri della famiglia affetti da tumori correlati alla LS, possono avere un impatto significativo sui processi decisionali (76) (77). Comprendere le preferenze delle donne e le loro prospettive è fondamentale per personalizzare efficaci strategie di consulenza e supporto.

I contraccettivi ormonali combinati (COC), secondo l'opinione del Manchester International Consensus Group, dovrebbero essere presi in considerazione per le donne che desiderano la contraccezione, perché hanno anche un impatto positivo sul rischio di cancro coloretale, endometriale e ovarico (78).

La consapevolezza degli effetti delle terapie ormonali nelle donne ad alto rischio di sviluppare il cancro dell'endometrio, del colon-retto o dell'ovaio, come quelle affette da LS, è attualmente limitata, con pochi studi pubblicati che si rivolgono solo ai portatori di mutazione BRCA (79) (80). Prendere decisioni informate sull'uso di COC in questo contesto richiede un'attenta considerazione del rischio individuale di cancro

e dei potenziali benefici e rischi associati all'uso di COC. (81) (82). Informazioni accurate sui rischi oncologici associati all'uso di COC sono essenziali per facilitare il processo decisionale condiviso tra le donne e i loro operatori sanitari in questa specifica popolazione (83).

4.2. Materiali e metodi

Questo studio prospettico, trasversale e osservazionale mira a valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e le convinzioni delle donne con SL in merito all'uso dei COC e ai loro potenziali effetti sullo sviluppo della malattia e sul rischio di cancro. Lo studio è stato condotto da settembre 2021 a maggio 2023.

Nel gruppo di studio sono state incluse donne in pre-menopausa sane con diagnosi confermata di SL, arruolate presso l'IRCCS Ospedale Universitario San Martino (Genova, Italia), che funge da centro di riferimento regionale per i tumori ereditari. La diagnosi di SL si basava su criteri diagnostici stabiliti, inclusi test genetici per le mutazioni germinali nei geni di riparazione del mismatch del DNA (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) ed EPCAM. Inoltre, è stato eseguito un pannello di immunochimica per le proteine MMR.

Un gruppo di controllo è stato formato da donne sane in pre-menopausa della stessa età senza una precedente diagnosi di SL, che sono state sottoposte a visita ginecologica di routine durante il periodo di studio presso l'IRCCS Ospedale Universitario San Martino (Genova, Italia) e presso il P.O. "Ospedale del Tigullio"- ASL4 Liguria (Chiavari [GE], Italia).

I criteri di esclusione per entrambi i gruppi includevano una precedente storia di malattie oncologiche, una storia personale di cancro endometriale, cancro del colon-retto, cancro ovarico o cancro al seno, nonché precedente salpingectomia, salpingooforectomia o isterectomia (qualsiasi via). Questo comprendeva anche tutte le procedure chirurgiche di riduzione del rischio tipicamente eseguite per i pazienti con SL.

4.3. Raccolta dati

Durante le valutazioni ginecologiche di routine, sono state raccolte informazioni cliniche complete da tutte le partecipanti. I dati includevano età, parità, numero totale di parti vaginali o cesarei, anamnesi di aborto e precedenti interventi chirurgici addominali e ginecologici.

Per raccogliere dati sulle percezioni e opinioni dei partecipanti, è stato somministrato un questionario elettronico tramite mailing list a tutte le partecipanti iscritte, sia nel gruppo SL che in quello di controllo. Il questionario, precedentemente utilizzato in altri recenti studi italiani che hanno coinvolto donne in premenopausa con mutazione BRCA [8], ha affrontato l'uso di COC e il loro potenziale impatto su specifici tipi di cancro (cancro al seno, cancro ovarico, cancro endometriale, cancro cervicale, cancro coloretale, linfoma), condizioni patologiche mediche (trombosi venosa, cisti mammarie, incidenti cardiovascolari, anemia, anomalie fetali, infertilità, gravidanza ectopica, infezioni trasmesse sessualmente) e sintomi (mal di testa, aumento di peso, riduzione del desiderio sessuale, secchezza vaginale, aumento/ diminuzione dell'appetito, sbalzi d'umore, umore depresso, sanguinamento uterino anomalo, dismenorrea, acne).

Le partecipanti hanno valutato la loro percezione dell'impatto del COC su questi esiti utilizzando una scala Likert che va da -5 a +5, indicando un rischio da ridotto (-5) ad aumentato (+5) per quanto riguarda lo sviluppo di cancro, varie condizioni mediche acute o croniche e sintomi correlati a COC.

4.4. Approvazione etica

Prima dello studio è stato ottenuto da ciascun partecipante uno specifico consenso informato per l'utilizzo dei dati sensibili a fini scientifici. Il comitato etico locale ha approvato il protocollo di studio (CERLIGURIA: CE2386PR080623-13249). Le pazienti che hanno partecipato allo studio hanno fornito il consenso informato scritto. Questo studio è stato registrato su Clinicaltrial.gov (NCTXXXXXXXXXX).

4.5. Analisi statistica

La dimensione del campione è stata calcolata considerando il numero di pazienti con SL che avrebbero potuto essere potenzialmente arruolati nel nostro centro di riferimento. Assumendo una DS aggregata di 1 unità e un rapporto 1:3, lo studio richiederebbe un campione di almeno 42 donne con SL e 126 donne sane per raggiungere una potenza dell'80% e un livello di significatività del 5% (due- sided) per rilevare una vera differenza in media di 0,5 unità nei valori della scala Likert tra i gruppi.

Il questionario elettronico è stato costruito utilizzando Google Forms (Google LLC, Mountain View, California, Stati Uniti), un software web dedicato (Google Forms, Mountain View, California, Stati Uniti). Le risposte ai questionari di donne con e senza LS sono state analizzate e confrontate per indagare le percezioni in ciascun gruppo.

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza e percentuale, mentre i dati continui sono stati riportati come media \pm deviazione standard (DS). Le tabelle di contingenza sono state utilizzate per i confronti di prevalenza quando necessario. I confronti all'interno del gruppo sono stati condotti utilizzando rispettivamente il test T per dati appaiati e il test U di Mann-Whitney per distribuzioni di dati normali e non normali. Per esplorare i fattori associati all'attuale uso di COC nelle pazienti con SL, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata. Per determinare la forza e il significato delle associazioni sono stati calcolati gli odds ratio aggiustati (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (IC). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS versione 26.0 (SPSS Science, Chicago, IL). Le correlazioni sono state considerate significative a valori $p < 0,05$.

4.6. Risultati

Dal pool iniziale di 186 donne considerate potenzialmente idonee per lo studio, otto partecipanti sono state successivamente escluse. Le ragioni dell'esclusione erano le risposte incomplete al questionario in due partecipanti (n=11) e il ritiro del consenso da parte di un partecipante (n=4).

L'analisi finale comprendeva 43 donne SL sane in premenopausa (età media: 38,2 ± 8,1) e un gruppo di controllo composto da 128 partecipanti di età simile (39,6 ± 8,3 anni; p = 0,13). Le caratteristiche demografiche di entrambe le popolazioni studiate sono presentate nella Tabella 1.

Variabile demografica	Pazienti con sindrome di Lynch (n=43)	Donne sane (n=128)	P value
Età, anni (media± DS)	38,2 ± 8,1	39,6 ± 8,3	p = 0,33
Razza, etnia (n, %)			p = 0,21
Bianca	40 (93,0)	121 (94,5)	
Nera	2 (4,7)	4 (3,1)	
Ispanica	1 (2,3)	3 (2,4)	
Tipo di mutazione (n, %)			
MLH1	18 (41,9)	-	-
MSH2	19 (44,1)	-	-
MSH6	1 (2,3)	-	-
PMS2	3 (7,0)	-	-
PCAM	2 (4,7)	-	
Livello di istruzione (n, %)			p = 0,27

Scuola media	4 (9,3)	11 (8,6)	
Scuola superiore	21 (48,9)	60 (46,9)	
Università	17 (39,5)	53 (41,4)	
Altri titoli superiori	1 (2,3)	4 (3,1)	
Stato civile (n, %)			p=0,34
Single	5 (11,6)	13 (10,2)	
Sposato	29 (67,4)	91 (71,1)	
Divorziato, vedovo	9 (21,0)	23 (18,0)	
sconosciuto	-	1 (0,7)	-
Sessualmente attivo (n, %)	41 (95,3)	121 (94,5)	p = 0,87
Pregressa parità (n, %)	16 (37,2)	50 (39,1)	p = 0,83
Anamnesi familiare oncologica (n, %)			
Tumore dell'endometrio	27 (62,8)	7 (5,5)	p < 0,001
Tumore ovarico	11 (25,6)	4 (3,1)	p = 0,003
Tumore coloretale	41 (95,3)	24 (18,8)	p < 0,001
Altri tumori	16 (37,2)	43 (33,6)	p = 0,22

Patologie ginecologiche all'ecografia (n, %)			
Endometriosi	4 (9,3)	19 (14,8)	p = 0,18
Adenomiosi	8 (18,6)	28 (21,9)	p = 0,57
Fibromi uterini	11 (25,6)	27 (21,1)	p = 0,73
Malformazioni uterine	-	1 (0,7)	-
Cisti ovariche benigne	5 (11,6)	18 (14,1)	p = 0,29

Tabella 1: Caratteristiche demografiche dei due gruppi di studio

Un risultato degno di nota è stato che una percentuale inferiore di donne con SL utilizzava attualmente (13,9%) o aveva utilizzato in precedenza (18,6%) COC al momento dello studio rispetto al gruppo di controllo (31,3% e 43,8%, rispettivamente; p = 0,03 e p = 0,003). Inoltre, le pazienti con SL avevano una corrente media inferiore (24,0 mesi vs 36,2 mesi, p = 0,02) e un tempo totale di utilizzo del COC (27,6 mesi vs 49,6 mesi, p = 0,01; Tabella 2).

	Pazienti con SL (n=43)	Donne sane (n=128)	P value
Attuale utilizzo (n,%)	6 (14,0)	40 (31,2)	0,03
Pillola	5 (11,6)	31 (24,2)	

Anello vaginale	1 (2,3)	7 (5,5)	
Cerotto	-	2 (1,7)	
Durata attuale di utilizzo, mesi	21,0 (15,5-32,0)	41 (27,75-82)	0,02
Utilizzo in passato	8 (18,6)	56 (43,8)	0,003
Pillola	7 (16,3)	48 (37,5)	
Anello vaginale	-	7 (5,5)	
Cerotto	1 (2,3)	1 (0,8)	
Durata di utilizzo in passato, mesi	29,5 (12,8-53,0)	36,0 (22,8-96,0)	0,24
Non precedente utilizzo (n,%)	30 (69,8)	51 (39,8)	0,03
Durata totale di utilizzo, mesi	25,0 (16,0-53,0)	36,2 (31,0-123,0)	0,01

Tabella 2: caratteristiche dei contraccettivi ormonali combinati nei gruppi di studio

Gli effetti protettivi dei COC contro il cancro del colon-retto e dell'ovaio erano similmente sconosciuti alle pazienti con SL e alle donne sane in pre-menopausa ($0,7 \pm 2,1$ e $-0,2 \pm 1,7$ punti, rispettivamente, per il cancro del colon-retto; $0,09 \pm 2,8$ e $0,07 \pm 3,2$ punti, rispettivamente, per il cancro ovarico).

Tuttavia, il primo gruppo di pazienti aveva una percezione negativa dell'impatto dei COC sull'insorgenza del cancro del colon-retto, che differiva dall'opinione neutra espressa dalle donne sane ($p = 0,023$).

In entrambi i gruppi, c'era una percezione negativa relativa all'uso di COC e al rischio di sviluppare il cancro dell'endometrio ($1,4 \pm 2,6$ e $0,4 \pm 2,4$), sebbene le pazienti con SL avessero un'opinione più negativa su questo argomento ($p = 0,028$).

Entrambi i gruppi avevano una percezione negativa senza differenze tra i gruppi sul ruolo dei COC nel rischio di sviluppare il cancro al seno ($1,2 \pm 2,3$ e $1,2 \pm 2,5$; $p = 0,371$).

Infine, le donne con sindrome di Lynch e le donne di controllo hanno riportato un impatto negativo non diverso dei COC sul rischio di insorgenza del cancro cervicale ($0,4 \pm 2,0$ e $0,3 \pm 2,1$; $p = 0,236$). La figura 5 riporta tutte le percezioni specifiche di entrambi i gruppi riguardo alla relazione tra COC e cancro.

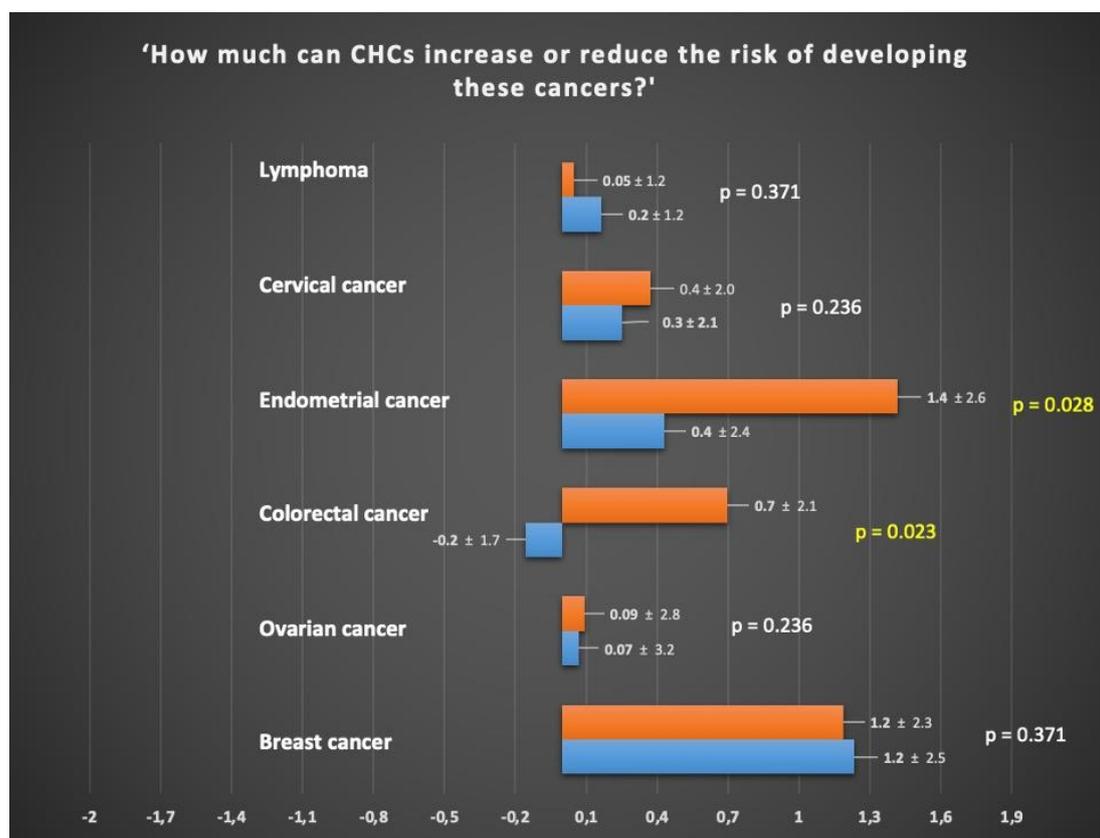


Figura 5: Percezione dei pazienti con sindrome di Lynch (arancione) e sani (blu) sulla relazione tra COC, sintomi e tumori

Le percezioni riguardanti gli effetti dell'uso di COC sul rischio di sviluppare sintomi avversi e malattie croniche non differivano significativamente tra i due gruppi (tutti i $p > 0,05$). Le figure 6 e 7 riportano la percezione specifica di entrambi i gruppi relativamente alla relazione tra COC, malattie croniche e sintomi, rispettivamente.

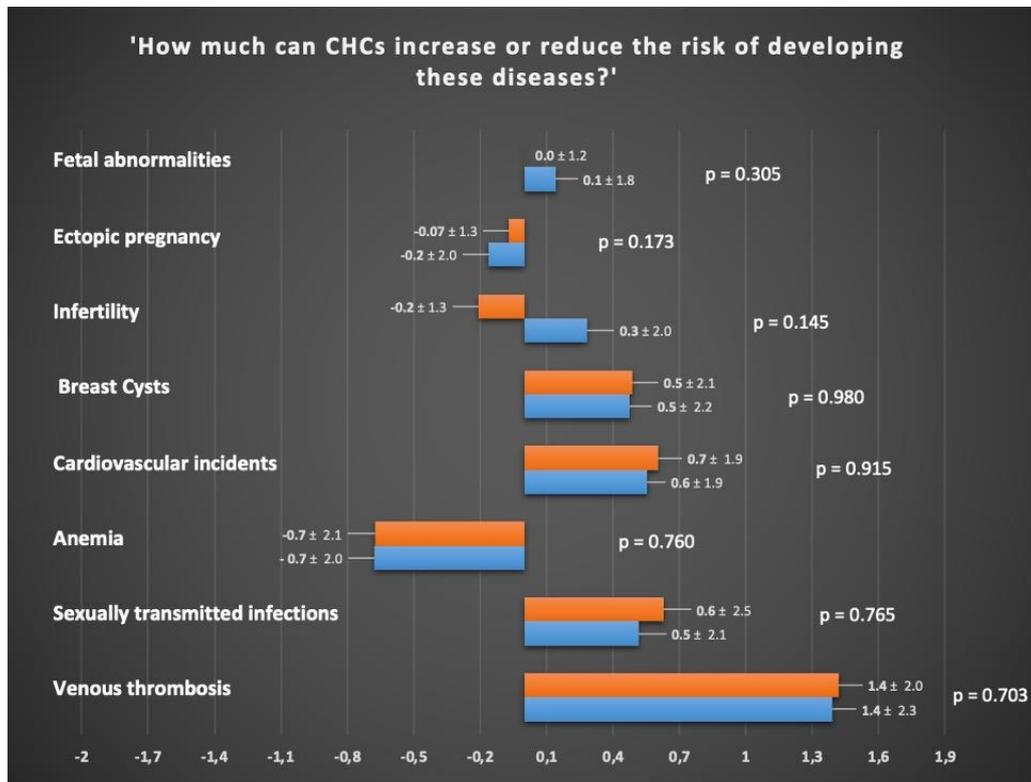


Figura 6: Percezione dei pazienti con sindrome di Lynch (arancione) e dei pazienti sani (blu) sulla relazione tra COC e varie malattie

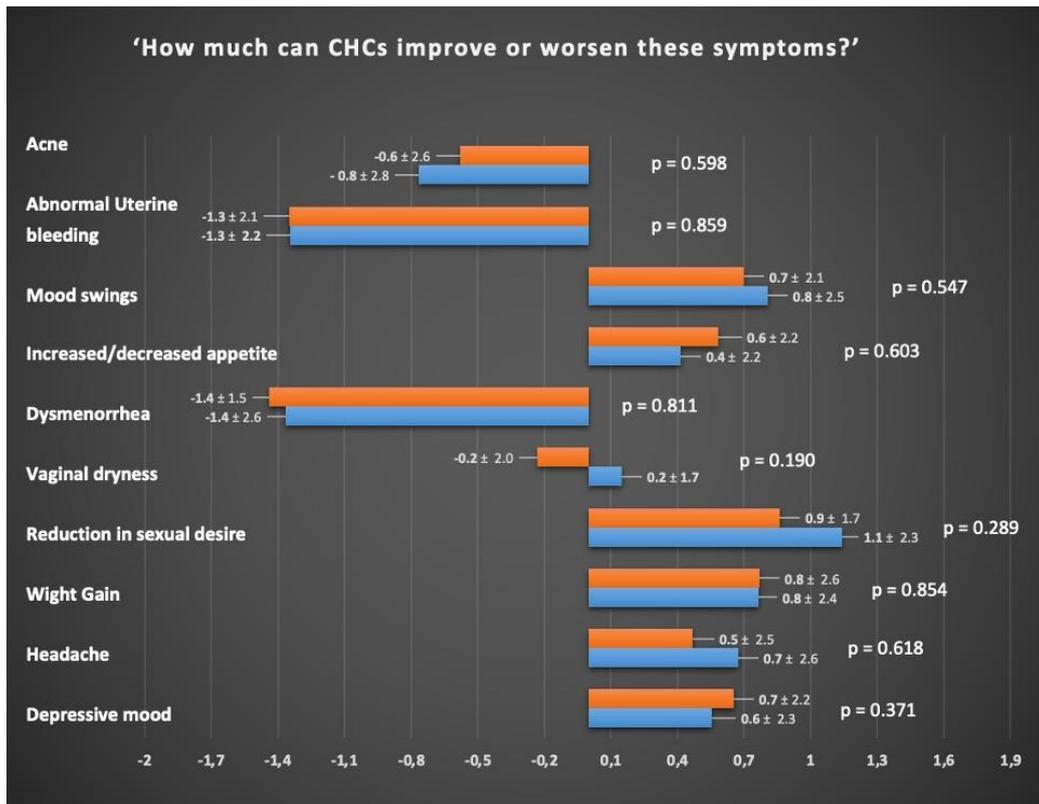


Figura 7: Percezione dei pazienti con sindrome di Lynch (arancione) e dei pazienti sani (blu) sulla relazione tra COC e sintomi

Nelle pazienti con SL, l'uso di COC al momento dello studio non era associato alla consapevolezza dell'effetto protettivo contro il cancro del colon-retto ($p = 0,89$) e dell'endometrio ($p = 0,47$); tuttavia, era associato al desiderio di contraccezione (OR 21,25; IC 95% da 1,16 a 388,21; $p = 0,039$). Le variabili associate all'uso di COC in questo gruppo di pazienti sono presentate nella Tabella 3.

Variabile indipendente	Coefficiente (B)	Wald p- value	OR	95%CI	P value
Tumori ginecologici					
Impatto negativo sul rischio di tumore alla mammella	-2,07	2,68	0,13	0,11-1,50	0,10
Impatto positivo sul rischio di tumore ovarico	1,23	1,32	3,41	0,42- 27,63	0,25
Impatto positivo sul rischio di tumore coloretale	0,18	0,02	1,20	0,08- 22,33	0,89
Impatto positivo sul rischio di tumore dell'endometrio	0,84	0,52	2,31	0,24- 22,33	0,47
Impatto negativo sul rischio di tumore della cervice uterina	1,77	5,72	5,87	0,56- 61,80	0,14
Necessità e sintomi					
Irregolarità del ciclo mestruale	0,18	0,13	1,20	0,51-28,3	0,91
Dismenorrea	3,02	3,54	20,47	0,88- 474,29	0,06

Acne o altri segni di iperandrogenismo	1,75	0,45	5,76	0,03-974,21	0,50
Necessità di contraccezione	3,06	4,25	21,25	1,16-388,21	0,039

Tabella 3: Analisi di regressione logistica multivariata di variabili indipendenti associate all'attuale uso di COC in pazienti con sindrome di Lynch

4.7. Discussione

Questo studio mirava a valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e le convinzioni delle donne con SL in merito all'uso dei COC e ai loro potenziali effetti sullo sviluppo di malattie specifiche e sul rischio di cancro, confrontandole con un gruppo di controllo di donne sane della stessa età. I risultati di questo studio evidenziano l'importanza dell'implementazione di strategie di consulenza e supporto per le donne con SL, soprattutto in relazione alla gestione del rischio di cancro ginecologico.

I nostri risultati indicano che le donne con SL avevano meno probabilità di aver utilizzato o di utilizzare attualmente COC rispetto al gruppo di controllo (Tabella 2). Ciò potrebbe essere attribuito a una maggiore consapevolezza del loro rischio di cancro ereditario.

In effetti, uno studio precedente ha valutato la preoccupazione per il cancro percepita dalle pazienti con SL: il 59,6%, il 37% e il 27,7% di loro sono state caratterizzate dal fatto di avere "molta" preoccupazione per i rischi di cancro del colon-retto, dell'endometrio e del cancro ovarico, rispettivamente.

Utilizzando una scala da 0 a 100 (0=nessuna possibilità; 100=sicuramente), i rischi mediani percepiti di sviluppare cancro coloretale, endometriale e ovarico da parte di queste donne erano rispettivamente del 75%, 60% e 30% (84). Ciò può portare queste donne a una percezione squilibrata relativa al potenziale impatto degli ormoni esogeni sullo sviluppo del cancro (85).

Nella letteratura attuale, l'uso di COC è stato associato a effetti sia protettivi che avversi sul rischio di cancro, a seconda del tipo di cancro in questione (86). La letteratura attuale ha suggerito che l'uso di COC può essere associato a un ridotto rischio di cancro del colon-retto (87) (88), sebbene il potenziale impatto dei COC sul rischio di cancro del colon-retto nelle donne con SL resti da chiarire.

Un risultato notevole del nostro studio è stata la percezione negativa delle donne con SL dell'impatto dei COC sull'insorgenza del cancro del colon-retto. Questa percezione differiva significativamente dall'opinione neutrale espressa dalle donne sane nel gruppo di controllo. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire il beneficio dell'uso di COC sul rischio di cancro del colon-retto in questa popolazione, nonché per comprendere le ragioni alla base della percezione negativa osservata, che, tuttavia, conferma che il cancro del colon-retto è il cancro più preoccupante per i pazienti con SL (84).

È stato riscontrato che i COC aumentano potenzialmente il rischio di cancro al seno (89), che non sembra essere aumentato nelle pazienti con SL rispetto alla popolazione generale (90). A questo proposito, sia le pazienti con SL che le donne sane hanno attribuito una percezione negativa dei COC sull'insorgenza del carcinoma mammario senza alcuna differenza intergruppo; tuttavia, non si può escludere che entrambi i gruppi abbiano sovrastimato questo rischio di cancro, che ammonta solo a 1,3 (IC 95% 1,0-1,6) casi in più per 10.000 anni-persona rispetto alle donne che non hanno mai usato COC prima (91).

Il nostro studio ha rivelato che gli effetti protettivi dei COC contro il cancro ovarico erano analogamente sconosciuti tra le pazienti con SL e le donne sane. Una precedente revisione sistematica con meta-analisi ha riportato una significativa riduzione dell'incidenza del cancro ovarico nelle utilizzatrici di COC rispetto alle non utilizzatrici (OR 0,73), con una significativa relazione durata-risposta e una riduzione dell'incidenza di oltre il 50% tra le donne che li usano da 10 o più anni (92); tuttavia, al meglio delle nostre conoscenze, nessuno studio specifico ha valutato l'impatto dei COC sulla riduzione di questo tumore ovarico nella SL.

L'uso di COC è stato associato a un ridotto rischio di cancro dell'endometrio nella popolazione generale (93); inoltre, i risultati precedenti hanno fornito ulteriori prove a

sostegno dell'ipotesi che l'esposizione a lungo termine ai COC ormonali possa ridurre significativamente il rischio di cancro dell'endometrio anche nella SL (94) (95).

Sia le donne sane che le pazienti con SL hanno mostrato una percezione erroneamente negativa relativa all'uso di COC e al rischio di sviluppare il cancro dell'endometrio.

Questi risultati hanno confermato la mancanza di consapevolezza circa il beneficio dell'uso dei COC nella prevenzione del cancro dell'endometrio osservato anche nella popolazione generale da uno studio precedente (96). Tuttavia, i pazienti con SL avevano un'opinione significativamente più negativa su questo argomento rispetto al gruppo di controllo. Questi dati potrebbero essere attribuiti all'aumento del rischio generale nel corso della vita di cancro dell'endometrio affrontato dalle donne con SL; inoltre, può far aumentare le preoccupazioni dei pazienti riguardo ai potenziali effetti avversi dei COC (97), che, altrimenti, potrebbero avere anche un ruolo chemioprotettivo e persino diventare una futura opzione di prevenzione endometriale per questi pazienti (19).

Infine, entrambi i gruppi avevano una percezione neutra e non significativa del rischio di sviluppare un linfoma con l'uso di COC. Ciò è coerente con la letteratura attuale, che indica che è improbabile che i COC influiscano sul rischio di sviluppare un linfoma (93).

In generale, è possibile ipotizzare che, come abbiamo precedentemente dimostrato con i portatori di mutazione BRCA (79), i pazienti con SL possano anche avere una percezione alterata dell'impatto degli ormoni nella patogenesi dei tumori ginecologici (Figura 5). Questa discrepanza è particolarmente pronunciata nella sindrome di Lynch rispetto a BRCA, poiché nel caso di BRCA, l'aumento del rischio di cancro al seno correlato alla terapia contraccettiva tende a instillare paura nei pazienti. Tuttavia, nella sindrome di Lynch, i potenziali effetti protettivi dei fattori ormonali sui tumori colorettali, endometriali e ovarici dovrebbero rassicurare le pazienti.

La scoperta del presente studio conferma che è necessario migliorare la consapevolezza e la comprensione dei potenziali benefici dell'uso di COC sia nella popolazione generale che nelle donne con SL, in particolare nel contesto della gestione del rischio di cancro ginecologico (81) (88). Gli operatori sanitari dovrebbero

considerare di discutere i potenziali benefici e rischi dell'uso di COC con i loro pazienti, considerando i profili di rischio di cancro individuali e le preferenze personali, per facilitare il processo decisionale informato (85). Nel complesso, migliorando le conoscenze e correggendo le idee sbagliate, gli interventi educativi possono aiutare i pazienti con SL a prendere decisioni informate riguardo all'uso di COC.

I pazienti con SL hanno percezioni simili alla popolazione generale per quanto riguarda gli effetti dell'uso di COC sullo sviluppo dei sintomi, inclusi gli effetti collaterali comunemente riscontrati durante la terapia ormonale (81) (98) (99). Questi risultati suggeriscono che la consulenza riguardante l'uso di COC per la gestione dei sintomi in queste donne potrebbe non richiedere ulteriore enfasi oltre a quanto generalmente raccomandato per la popolazione generale (86). Inoltre, la nostra analisi ha rivelato che entrambi i gruppi dimostrano una corretta comprensione comparabile dei benefici non contraccettivi dei COC, come gli effetti positivi sulla dismenorrea e sull'acne (100) (101) così come dimostrano una corretta comprensione dei principali eventi avversi correlati al loro uso, come alterazione dell'umore e riduzione della libido (86) (102).

Questo studio presentava alcuni punti di forza, tra cui la presenza di un gruppo di controllo di pari età senza SL, l'uso di questionari elettronici dettagliati e la disponibilità di un'ampia gamma di dati dai partecipanti. D'altra parte, questa ricerca ha molteplici limitazioni: prima di tutto, il disegno dello studio era trasversale e il campione non è stato selezionato in modo casuale, il che potrebbe aver portato a una propensione verso i partecipanti con una maggiore consapevolezza della salute e una migliore motivazione a collaborare con operatori sanitari nelle iniziative cliniche.

La maggior parte del reclutamento di partecipanti direttamente da un centro di riferimento per il cancro ereditario potrebbe aver contribuito a questo pregiudizio. Inoltre, la scala Likert utilizzata nei questionari ha una capacità limitata di confrontare le associazioni percepite con la forza delle associazioni note tra uso di COC e sintomi specifici, malattie e rischio di cancro. Infine, il calcolo della dimensione del campione ha indicato che lo studio era potenziato per rilevare le vere differenze nei valori della

scala Likert tra i due gruppi, ma potrebbe non essere stato abbastanza grande da rilevare piccole differenze (meno di 0,5 punti di differenza).

4.8. Conclusioni

Questo studio sottolinea la necessità di migliorare la consapevolezza e la comprensione dei potenziali impatti dei COC sullo sviluppo di malattie specifiche e sul rischio di cancro nelle donne con SL, in particolare l'impatto sul cancro del colon-retto, dell'endometrio e dell'ovaio.

Considerando i fattori clinici e psicosociali che contribuiscono alle percezioni individuali del rischio di cancro, questa ricerca si sforza di contribuire a un processo decisionale informato, ad una consulenza personalizzata e a strategie migliorate per la gestione del rischio di cancro ginecologico nelle donne con SL.

Si raccomanda che gli operatori sanitari considerino i profili di rischio di cancro individuali e le preferenze personali quando discutono i potenziali vantaggi e rischi dell'uso di COC con i loro pazienti, con l'obiettivo di promuovere un processo decisionale condiviso e scelte informate sulla salute riproduttiva e sulla gestione del rischio di cancro.

Bibliografia

1. *Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database.* Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. 2015.
2. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome.* Joel H. Rubenstein, Robert Enns, Joel Heidelbaugh, Alan Barkun. 2015.
3. *Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes.* Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. 2018.
4. *Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.* Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. 2004.
5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2017.
6. *Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer.* Takeda T, Tsuji K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. 2018.
7. *Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes.* Dott. Patrick M. Boland, Matthew B. Yurgelun MD, C.Richard Boland MD. 2018.
8. *Estrogens, MSI and Lynch syndrome-associated tumors.* Ferreira AM, Westers H, Albergaria A, Seruca R, Hofstra RM.
9. *Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important.* Maria C. Olave, Rondell P. Graham. 2021.
10. *Molecular pathology of Lynch syndrome.* *J Pathol.* Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. 2020.
11. *Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications.* Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. 2009.
12. *Development and Validation of the PREMM5 Model for Comprehensive Risk Assessment of Lynch Syndrome.* Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, Alvero C, McFarland A, Yurgelun MB, Kulke MH, Schrag D, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Mayer RJ, Ng K, Steyerberg EW, Syngal S. 2017.
14. *Endometrial cancer in Lynch syndrome.* Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, Xue F, Wang Y. 2022.
15. *Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies.* Ryan NAJ, Morris J, Green K, Laloo F, Woodward ER, Hill J, Crosbie EJ, Evans DG. 2017.
16. *Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. 2002.

17. *Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study*. Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, Buecher B, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Canlorbe G, Caron O, Borghese B, Colas C, Delhomelle H, Chabbert-Buffet N, Grandjouan S, Lecuru F, Bats AS. 2017.
18. *POLE and Mismatch Repair Status, Checkpoint Proteins and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination, and Tumor Differentiation: Identify Endometrial Cancers for Immunotherapy*. Dong D, Lei H, Liu D, Bai H, Yang Y, Tang B, Li K, Liu J, Xu G, Xiao X. 2021.
19. *The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome*. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Cornes JM, Crawford R, Eccles D, Frayling IM, Ghaem-Maghamsi S, Hampel H, Kauff ND, Kitchener HC, Kitson SJ, Manchanda R, McMahon RFT, Monahan KJ, Menon U, Møller P, Möslein G, Rosenthal A, Sasieni P, Seif. 2019.
20. *The impact of risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy on sexual function in BRCA1/2 mutation carriers and women with Lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis*. Kershaw V, Hickey I, Wyld L, Jha S. 2021.
21. *IARC Monographs on the Evaluation of Cancerogenic Risks to Humans*. 1987.
22. *Catecholestrogens induce oxidative stress and malignant transformation in human endometrial glandular cells: protective effect of catechol-O-methyltransferase*. S.A. Salama, M. Kamel, M. Awad, A.H. Nasser, A. Al-Hendy, S. Botting, C. Arrastia. 2008.
23. *Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon*. E.F. Foley, A.A. Jazaeri, M.A. Shupnik, O. Jazaeri, L.W. Rice. 2000.
24. *Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer*. Newcomb P. A., Storer B. E. 1995.
25. *Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women*. Calle E. E., Miracle-Mahill H. L., Thun M. J., Heath C. W., Jr. 1995.
27. *Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer*. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, Schaffer D, Samowitz WS. 2001.
28. *The DNA mismatch repair gene hMSH2 is a potent coactivator of oestrogen receptor alpha*. O. Wada-Hiraike, T. Yano, T. Nei, Y. Matsumoto, Y. Matsumoto, K. Nagasaka, S. Takizawa, H. Oishi, T. Arimoto, S. Nakagawa, T. Yasugi, S. Kato, Y. Taketani. 2005.
29. *Estrogen up-regulates mismatch repair activity in normal and malignant endometrial glandular cells*. T. Miyamoto, T. Shiozawa, H. Kashima, Y.Z. Feng, A. Suzuki, M. Kurai, T. Nikaido, I. Konishi. 2006.
30. *Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods*. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. 2015.
31. *Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis*. Argyri Gialeraki, PhD, Serena Valsami, MD, [...], and Marianna Politou, MD, PhD. 2017.

32. *Combined oral contraceptives: venous thrombosis.* de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. 2014.
33. *Oral contraceptive oestrogen and progestin potencies and the incidence of deep venous thromboembolism.* Gerstman BB, Piper JM, Freiman JP, Tomita DK, Kennedy DL, Ferguson WJ, Bennett RC. 1990.
34. *Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis.* Khader, Yousef S., et al. 2003.
35. *use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions.* Gynecologists, American College of Obstetricians and. 2006.
36. *Cardiovascular risk and combined oral contraceptives: clinical decisions in settings of uncertainty.* Beller JP, McCartney CR. 2013.
37. *Association of Hormonal Contraception With Depression.* Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. 2016.
38. *Hormonal Contraception, depression, and Academic Performance among females attending college in the United States.* Gregory ST, Hall K, Quast T, Gatto A, Bleck J, Storch EA, DeBate R. 2018.
39. *Association between adolescent oral contraceptive use and future major depressive disorder: a prospective cohort study.* Anderl C, de Wit AE, Giltay EJ, Oldehinkel AJ, Chen FS. 2021.
40. *The influence of hormonal contraception on depression and female sexuality: a narrative review of the literature.* Buggio L, Barbara G, Facchin F, Ghezzi L, Dridi D, Vercellini P. 2022.
41. *Safety concerns and health benefits associated with oral contraception.* Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. 2004.
42. *Ectopic pregnancy risk when contraception fails. A review.* LA., Furlong. 2002.
43. *Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration.* Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. 2003.
44. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation.* *Contraception.* Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. 2005.
45. *Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder.* Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. 2005.
46. *Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen.* Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, Sulak PJ. 2006.
47. *Cycle Control With a 21-Day Compared With a 24-Day Oral Contraceptive Pill.* Kaunitz, Andrew M. MD, et al. 2009.
48. *Effective Treatment of Heavy Menstrual Bleeding With Estradiol Valerate and Dienogest.* Jensen, Jeffrey T. MD, MPH, et al. 2011.

49. *The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women.* Bradley LD, Gueye NA. 2016.
50. *Contraception and headache.* EA., MacGregor. 2013.
51. *Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 microg levonorgestrel and 20 microg ethinyl estradiol (Alesse).* North American Levonorgestrel Study Group (NALSG). Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB. 1999.
52. *Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone.* Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J. 2004.
53. *Improvement of quality of life in women using a low-dose desogestrel-containing contraceptive: results of an observational clinical evaluation.* Ernst U, Baumgartner L, Bauer U, Janssen G. 2002.
54. *Twelve years of clinical experience with an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinylestradiol and 150 micrograms desogestrel.* K, Fotherby. 1995.
55. *Prostaglandin levels in menstrual fluid of nondysmenorrheic and of dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy.* Chan WY, Dawood MY. 1980.
56. *Dysmenorrhea and use of oral contraceptives in adolescent women attending a family planning clinic.* Robinson, J. Courdand, et al. 1992.
57. *Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives.* Davis AR, Westhoff CL. 2001.
58. *Most British women use reliable contraceptive methods, but many fear health risks from use.* Turner, Rebecca M. 1994.
59. *Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle: results of daily measurements.* Rosenberg, Michael. 1998.
60. *A survey of American women regarding the use of oral contraceptives and weight gain.* Wysocki, S. 2000.
61. *Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism.* Corvol, P., et al. 1983.
62. *Combined oral contraceptives.* Nelson, Anita L., and C. Cwiak. 2007.
63. *Combination contraceptives: effects on weight.* Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. 2014.
64. *Impact of Contraception on Female Sexual Function.* Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. 2016.
65. *Hormonal Contraceptives, Female Sexual Dysfunction, and Managing Strategies: A Review.* Casado-Espada NM, de Alarcón R, de la Iglesia-Larrad JI, Bote-Bonaecha B, Montejo ÁL. 2019.

66. *Impact of Contraception on Female Sexual Function*. Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. 2016.
67. *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. 2017.
68. *Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review*. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. 2013.
69. *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. 2002.
70. *Oral contraceptives and colorectal cancer risk - A meta-analysis and systematic review*. Abusal F, Aladwan M, Alomari Y, Obeidat S, Abuwardeh S, AlDahdouh H, Al-Shami Q, Odat Q. 2022.
71. *Oral contraceptives and cancer: A review of the evidence*. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. 1996.
72. *Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations*. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. 2009.
73. *Hormonal and reproductive risk factors for sporadic microsatellite stable and unstable endometrial tumors*. Amankwah EK, Friedenreich CM, Magliocco AM, Brant R, Speidel T, Rahman W, Cook LS. 2013.
74. *Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome*. Lu KH, Loose DS, Yates MS, Nogueras-Gonzalez GM, Munsell MF, Chen LM, Lynch H, Cornelison T, Boyd-Rogers S, Rubin M, Daniels MS, Conrad P, Milbourne A, Gershenson DM, Broaddus RR. 2013.
75. *Influence of patient preferences on the cost-effectiveness of screening for lynch syndrome*. Wang, G., et al. 2012.
76. *Comparison of lifestyle, hormonal and medical factors in women with sporadic and Lynch syndrome-associated endometrial cancer: A retrospective case-case study*. Aaltonen, M.H., et al. 2012.
77. *Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Diergaarde, B., et al. 2007.
78. *The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome*. Crosbie, E.J., et al. 2019.
79. *BRCA mutation carriers' perception about benefits and risks associated with combined hormonal contraceptives use*. Grandi, G., et al. 2022.
80. *BRCA mutation carriers' perceptions on postmenopausal hormone therapy: An Italian study*. Grandi, G., et al. 2021.
81. *Effects of combined hormonal contraception on health and wellbeing: women's knowledge in northern Italy*. Nappi, R.E., et al. 2015.

82. *noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet Gynecol, 2010.* No, ACOG Practice Bulletin. 2010.
83. *Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. . Lu, K.H., et al. 2005.*
84. *Women's preferences for cancer risk management strategies in Lynch syndrome. Gynecol Oncol, 2019.* Sun, C.C., et al.
85. *Risk-benefit assessment of the combined oral contraceptive pill in women with a family history of female cancer. Expert Opin Drug Saf, 2014.* Davidson, B.A., P.G. Moorman, et al.
86. *Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. JAMA, 2021.* Teal, et al.
87. *Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007.* Dieergarde, et al.
88. *Oral contraceptives and colorectal cancer risk - A meta-analysis and systematic review. Ann Med Surg (Lond), 2022.* Abusal, F., et al.
89. *Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol, 2017.* Iversen, L., et al.
90. *Risk of breast cancer in Lynch syndrome: a systematic review. Breast Cancer Res, 2013.* Win, A.K., et al.
91. *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med, 2018. . Morch, L.S., et al.*
92. *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol, 2013.* Havrilesky, et al.
93. *Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: A retrospective cohort study of Danish women. Contraception, 2020.* Iversen, et al.
94. *Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. JAMA, 2015.* Dashti, et al.
95. *Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. Cancer Prev Res (Phila), 2013.* Lu, K.H., et al.
96. *Attitudes of women towards products containing hormones (hormonal contraceptives or hormone therapy): what changes from pre to postmenopause? Ann Med, 2021.* Grandi, et al.
97. *Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. Int J Cancer, 1995.* Aarnio, M., et al.
98. *Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Rev, 2014.* Gallo, M.F., et al.
99. *Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev, 2014.* De Bastos, M., et al.

100. *Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev, 2012.* Arowojolu, et al.
101. *Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. Obstet Gynecol, 2020.* Ferries Rowe, et al.
102. *The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. J Sex Med, 2012.* Burrows, et al.
103. *Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis.* Yunhua Peng, Xingxiu Wang, Huiqin Feng, Ge Yan. 2017.
104. *Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review.* Gierisch, Jennifer M., et al. 2013.
105. *Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* al., Prof John Burn MD et. 2020.