

I tumori ginecologici ormono-dipendenti ed ormono-secernenti

Silvia Corso¹, Giorgio Fachechi¹, Tiziana Dell'Anna¹, Gianluca Damiani²,
Riccardo Gismondi¹, Annamaria Nimis², Francesca Incalza²,
Antonio Pellegrino¹, Massimo Stomati²

¹U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA ASST ALESSANDRO MANZONI LECCO,

²U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA, P.O. "D. CAMBERLINGO" FRANCAVILLA FONTANA, ASL BRINDISI

ABSTRACT

{ITA} Molto è stato detto e fatto sugli effetti degli steroidi sessuali e gli organi bersaglio. Questa review vuole mettere in evidenza gli aspetti clinici e diagnostici che molto possono aiutare nella scelta di intervento terapeutico per le pazienti affette da queste patologie oncologiche.

{ENG} A lot has been discussed and published on the effects of gonadal steroids. This review aims to point out the clinical and therapeutical aspects so that to help in the choices so that to help the patients affected by these peculiar oncologic diseases.

INTRODUZIONE

Gli ormoni sessuali sono stati messi in correlazione con diverse neoplasie che coinvolgono organi e tessuti ormono-sensibili ed ormono-secernenti, includendo tra questi il tumore mammario, quello endometriale, quello ovarico e le neoplasie coliche.

Gli ormoni, in seguito a mutazioni genetiche, potrebbero essere in grado di stimolare la proliferazione cellulare fino all'insorgenza delle neoplasie. Inoltre, i tumori ginecologici si differenziano dalle altre neoplasie perché, alcuni di loro, in relazione al tessuto di origine da cui scaturiscono, sono in grado di svolgere una funzione endocrina. Distinguiamo funzione endocrina attiva per i tumori che sono in grado di produrre ormoni e passiva per quelle neoplasie che sviluppano recettori in grado di rispondere ad ormoni endogeni od esogeni.

Tra questo secondo gruppo di neoplasie, l'espressione di recettori che li rende sensibili allo stimolo ormonale spiega in parte il meccanismo eziopatogenetico che sta alla base della cascata carcinogenetica.

Tra le Neoplasie ormono-dipendenti ritroviamo

- » Neoplasie mammarie
- » Neoplasie endometriali
- » Neoplasie ovariche
- » Neoplasie coliche

Tra le Neoplasie ormono-secernenti ritroviamo:

- » Neoplasie ovariche stromali
- » Neoplasie ovariche germinali

NEOPLASIE ORMONO DIPENDENTI

I primi dati a favore dell'influsso degli ormoni sessuali sullo sviluppo di alcune neoplasie arrivarono dalle evidenze di correlazione tra la terapia ormonale sostitutiva sommini-

strata alle donne in menopausa e l'insorgenza di alcune neoplasie, primo tra tutti il tumore alla mammella.

Sulla base di questa interazione tra sostanze ormonali e tessuti target si sono studiati gli effetti di queste sostanze in relazione

- » Al loro ruolo come fattore determinante lo sviluppare una neoplasia
- » Al loro ruolo di prevenzione in alcune neoplasie (SERM, estroprogestinici)
- » Al loro ruolo come trattamento attivo delle neoplasie nel:
 - Tumore mammario
 - Tumore endometriale endometrioide
 - Sarcoma stromale dell'endometrio
 - Tumore ovarico sieroso di basso grado

Analizzeremo ora nello specifico queste tre caratteristiche nei tumori dell'endometrio e nei tumori dell'ovaio.

IL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta il 6% delle neoplasie femminili in Europa, la neoplasia ginecologia più frequente nel mondo occidentale, in Italia è il quinto tumore maligno ad insorgenza più frequente nelle donne (5% di tutti i tumori) con un'incidenza di circa 10-20 casi su 100.000 donne l'anno [1, 2].

Questa neoplasia comprende diverse varianti istologiche anche se la più frequente è rappresentata dal carcinoma dell'endometrio di tipo endometrioide [3].

Tumore dell'endometrio: gli ormoni come fattore determinante lo sviluppo della neoplasia

Il tumore dell'endometrio comprende due distinte entità anatomico-cliniche (Tabella 2): i carcinomi di tipo I sono estro-

Istotipo	%
Adenocarcinoma endometrioidale	75-80%
Adenocarcinoma sieroso-papillare	< 10%
Adenocarcinoma a cellule chiare	2-4%
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma squamoso	< 1%
Adenocarcinoma misto	< 1%
Adenocarcinoma Indifferenziato	< 1%

Tabella 1

	Tipo I	Tipo II
Prevalenza	65%	35%
Durata dei sintomi	lunga	breve
Alterazioni ciclo mestruale	Cicli anovulatori	no
Disfunzioni riproduttive	Infertilità	no
Obesità e diabete mellito	Presente	assente
Grado	Grado 1-2	3
Patologia endometriale associata	Iperplasia atipica	Carcinoma in situ
Invasione miometriale	Superficiale	profonda
Potenziale metastatico	Basso	alto
Sensibilità al progesterone	Alta	bassa
Prognosi	Sfavorevole	sfavorevole

Tabella 2: Bokhamn, Gynecol Oncol 1983

geno-dipendenti, sono frequentemente associati ad iperplasia endometriale ed hanno una prognosi generalmente favorevole, mentre quelli di tipo II non sono estrogeno-dipendenti, insorgono su un endometrio atrofico, possono associarsi ad una lesione superficiale dell'endometrio detta "carcinoma endometriale intraepiteliale", hanno una aggressività biologica elevata ed una prognosi sfavorevole. Anche la patogenesi molecolare di queste neoplasie è completamente diversa. Mentre nei tumori di tipo II sono frequenti mutazioni del gene p53 o perdita di eterozigosi in diversi cromosomi, i tumori di tipo I sono spesso associati ad alterazioni dei geni del "mismatch repair", instabilità dei microsattelliti, e mutazioni del gene K-ras, del gene PTEN e del gene della β -catenina.

L'iperposizione all'attività estrogenica non controbilanciata dall'attività progestinica gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dei tumori di tipo I che rappresentano oltre l'80% dei casi di carcinoma endometriale. I fattori di rischio comprendono quindi il menarca precoce, la menopausa tardiva, la nulliparità, le disfunzioni ovariche (quali la sindrome dell'ovaio policistico), il diabete, l'ipertensione, l'obesità, la terapia estrogenica sostitutiva non bilanciata e l'uso del tamoxifene i,ii.

La maggior parte di questi fattori esplicano la loro azione attraverso una modulazione dei livelli estrogenici. Gli estrogeni stimolano la proliferazione dell'endometrio sia direttamente, tramite attivazione degli oncogeni c-myc, c-fos e c-jun, sia indirettamente attraverso la sintesi e il rilascio di fattori di crescita, quali l'Epidermal Growth Factor (EGF), il Transforming Growth Factor- α (TGF- α), gli Insulin-like Growth Factors (IGF) ed il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [4, 5, 6, 7]. Gli effetti degli estrogeni nella cancerogenesi endometriale possono essere antagonizzati dal progesterone, la cui azione antiestrogenica è mediata dalla down-regulation del recettore degli estrogeni (RE), dall'induzione della 17- β -idrossisteroide-deidrogenasi (con aumentata conversione dell'estrogeno forte estradiolo nell'estrogeno debole estrone), dall'inibizione dell'espressione del VEGF indotta dagli estrogeni, dall'inibizione dell'attivazione dell'hTERT (human telomerase reverse transcriptase) indotta dagli estrogeni [8, 9]. Il progesterone è inoltre un potente induttore della sintesi della proteina legante gli IGF (IGF-binding protein, IGF-BP), che modula la biodisponibilità degli IGF in quanto inibisce competitivamente il legame di questi fattori di crescita agli specifici

recettori [6]. In postmenopausa la mancanza del progesterone e la conseguente ridotta espressione della IGF-BP possono facilitare una stimolazione non controllata delle cellule endometriali da parte degli IGF.

SERM (modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni)

Il tamoxifene, utilizzato come antiestrogeno nella terapia adiuvante del tumore della mammella e di recente valutato anche come farmaco in chemioprevenzione nelle pazienti con alto rischio di sviluppare una neoplasia mammaria, è associato ad un rischio di sviluppare seconde neoplasie.

In uno studio randomizzato controllato coinvolgente 2729 pazienti, eseguito dal Stockholm Breast Cancer Study Group [10], ha rilevato che le pazienti sottoposte ad una dose giornaliera di 40 mg di tamoxifene avevano un rischio aumentato di 6 volte di sviluppare un tumore endometriale e di 3 volte di sviluppare una neoplasia gastrointestinale.

Questo dato è stato confermato dal National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [11] in cui 2843 pazienti con neoplasia della mammella sono state randomizzate ad assumere in adiuvante tamoxifene versus placebo. Il rischio relativo di tumore dell'endometrio nelle pazienti sottoposte a terapia con tamoxifene era di 7,5 (95% CI, 1,7-32,7) rispetto alle pazienti trattate con il placebo.

Gli inibitori delle aromatasi, al contrario dei SERM, esplicano la loro funzione sopprimendo la quota di estrogeni circolanti inibendo l'enzima aromatasi responsabile della trasformazione periferica degli androgeni in estrogeni. Questi farmaci si sono dimostrati altrettanto efficaci rispetto al tamoxifene nel trattamento in adiuvante del tumore alla mammella. Dal punto di vista degli effetti collaterali, in uno studio randomizzato condotto su più di 6000 donne [12] in cui le pazienti venivano suddivise in un braccio di trattamento con tamoxifene ed in un braccio di trattamento con anastrozolo, non si sono registrate differenze significative nello sviluppo di seconde neoplasie tra i due gruppi (425 versus 431) evidenziando tuttavia un minor tasso di carcinoma dell'endometrio nelle pazienti trattate con anastrozolo (6 versus 24). In una sottoanalisi dello stesso studio [13] mirata a valutare la diversa incidenza di patologia endometriale tra i due gruppi non si sono registrati eventi significativi.

Tumore dell'endometrio: gli ormoni come fattore di prevenzione per lo sviluppo della neoplasia

Contraccettivi estroprogestinici

Ci sono diverse evidenze scientifiche che dimostrano che l'uso continuativo dei contraccettivi estroprogestinici sia in grado di diminuire il rischio di tumore dell'endometrio di tipo endometrioidale fino al 50 % e che tale riduzione del rischio sia fortemente dipendente dalla durata della terapia. Il rischio si riduce del 20% dopo un anno di trattamento, del 40 % dopo due anni di trattamento e del 60% dopo 4 o più anni di trattamento [14]. Lo studio CASH (Cancer and Steroid Hormone) 15 ha dimostrato che le donne che hanno utilizzato la pillola per almeno 12 mesi avevano un rischio relativo (RR) di 0.6 (intervallo di confidenza del 95% [IC 95%], 0.3-0.9) rispetto a quelle che non l'avevano mai usata, e che tale riduzione di rischio persisteva per almeno 15 anni dopo la cessata assunzione del farmaco. In una recente revisione della letteratura (13 studi caso-controllo e 3 di coorte), Mueck et al. [16] hanno osservato un effetto protettivo sul rischio di tumore dell'endometrio nelle donne che avevano utilizzato contraccettivi orali rispetto a quelle che non ne avevano fatto uso, con valori di rischio (OR) compresi tra 0,1 e 0,6 e con un valore medio di riduzione del rischio di circa il 50%. Allo stesso modo, gli Autori hanno osservato una riduzione del rischio in relazione alla durata, con valori di OR per utilizzo maggiore di 3 anni versus inferiore ad un anno compresi tra 0,3 e 0,5. Inoltre, l'effetto protettivo perdurava anche dopo 20 anni dalla cessazione (OR=0,5).

Terapia Ormonale Sostitutiva

Molti studi caso controllo e studi di coorte hanno dimostrato che il rischio di neoplasia endometriale è elevato nelle pazienti sottoposte a terapia estrogenica non contrapposta alla terapia progestinica.

Per quanto riguarda la terapia estrogenica sostitutiva, la meta-analisi di Grady e coll.xiv evidenzia che il rischio relativo di sviluppare il carcinoma endometriale nelle donne trattate con estrogeni da soli rispetto a quelle che non avevano mai assunto questi ormoni era 2.3 (IC 95%, 2.1-2.5), e che questo rischio aumentava con la durata del trattamento raggiungendo il valore di 9.5 (IC 95%, 7.4-12.3) per una durata superiore a 10 anni. L'aggiunta di una dose adeguata di progestinico per un tempo adeguato riduce significativamente l'incidenza di patologia iperplastica e neoplastica dell'endometrio associata alla terapia estrogenica sostitutiva [18, 19].

Ad esempio, nello studio caso-controllo di Beresford e coll 18 il RR di carcinoma endometriale era 4.0 (IC 95%, 3.1-5.1) nelle donne che avevano assunto estrogeni da soli e 1.4 (IC 95%, 1.0-1.9) in quelle trattate con terapia sequenziale estro-progestinica rispetto ai controlli che non avevano assunto alcuna terapia ormonale. È interessante notare che, fra le donne che avevano ricevuto la terapia ormonale combinata, il RR era 3.1 (IC 95%, 1.7-5.7) in quelle che avevano assunto il progestinico per meno di 10 giorni al mese e 1.3 (IC 95%, 0.8-2.2) in quelle che lo avevano assunto per 10-21 giorni al mese.

Nello studio di Weiderpass e coll. [20], il RR di questa neoplasia dopo 5 o più anni di trattamento era 6.2 (IC 95%, 3.1-12.6) per le donne che avevano ricevuto l'estradiolo da solo, 6.6 (IC 95%, 3.6-12.0) per quelle trattate con estrogeni coniugati da soli, e 1.6 (IC 95%, 1.1-2.4) per quelle trattate con terapia

estro-progestinica combinata. In queste ultime, l'aumento del rischio era confinato alle donne che avevano assunto progestinici in maniera ciclica, mentre la terapia combinata continua era associata ad una ridotta incidenza di tumore (RR = 0.2, IC 95% = 0.1-0.8).

È da sottolineare che sebbene l'aggiunta del progestinico sia un fattore protettivo rispetto all'insorgenza di una neoplasia endometriale ci sono dati che dimostrano che il rischio di neoplasia mammaria dopo terapia sostitutiva è più elevato nelle pazienti che sono state sottoposte ad un regime combinato rispetto alle pazienti che hanno utilizzato estrogeni in monoterapia.

Uno studio caso controllo [21], arruolante 1897 con tumore alla mammella, ha rilevato che le donne sottoposte a terapia sostitutiva estroprogestinica avevano un rischio statisticamente più alto (OR 1,24; 95% CI, 1,07-1,45) di cancro della mammella rispetto alle pazienti utilizzatrici di una terapia a base esclusivamente di estrogeni (OR, 1.06; 95% CI, 0,97-1.15).

Un'alternativa all'uso degli estro-progestinici per le donne in menopausa può essere rappresentata dal tibolone, steroide C-19 derivato, classificato come regolatore selettivo dell'attività estrogenica (STEAR) poiché agisce diversamente su vari tessuti e organi bersaglio (mammella, osso, endometrio, apparato urogenitale, sistema cardiovascolare)xix,xx. Infatti, il farmaco esercita un'azione estrogenica, progestinica e anche debolmente androgena a causa dei suoi diversi metaboliti, con un effetto globale di tipo estrogenico.

Nello studio THEBES [24] (studio randomizzato controllato in doppio cieco) disegnato per validare la sicurezza endometriale del tibolone condotto su 3.224 donne di età media $54,5 \pm 4,4$ anni, non è stata rilevata un aumento di patologia endometriale tra le pazienti sottoposte a terapia con tibolone rispetto a quelle sottoposte a terapia ormonale sostitutiva estroprogestinica combinata. Sebbene il tibolone sembri non aumentare l'incidenza di proliferazione endometriale mancano ancora dati di sicurezza sull'impiego di questo farmaco a lungo termine. Per quanto riguarda il rischio di sviluppare una neoplasia alla mammella correlato all'assunzione di tibolone i dati provengono dal Million Women Study [25], studio di coorte inglese, in cui sono state arruolate donne in menopausa (età 50-64 anni) con anamnesi negativa per carcinoma della mammella, trattate con terapia ormonale estrogenica, estroprogestinica o tibolone e monitorate per un periodo medio di 2,6 anni. Tra le donne esposte a terapia ormonale sostitutiva, circa il 6% aveva ricevuto un trattamento con tibolone. Nello studio è stato evidenziato che nelle donne trattate con tibolone il rischio di avere una diagnosi di carcinoma al seno invasivo era 1,45 volte maggiore rispetto alle donne non esposte a TOS (RR: 1,45; IC 95% 1,25-1,68). Questa associazione è stata quasi paragonabile a quella osservata nel gruppo in trattamento con soli estrogeni (RR 1,3) e inferiore a quella osservata nel gruppo in terapia con estro-progestinici (RR 2,0). Il rischio ritornava poi al basale dopo pochi anni dalla sospensione del trattamento.

Tumore dell'endometrio:

gli ormoni come trattamento della neoplasia

La sopravvivenza media a 5 anni delle pazienti con tumore dell'endometrio è dell'80% (FIGO Annual Report) e varia tra l'85%-91% per le pazienti con una malattia confinata al viscere

uterino. Il trattamento di queste pazienti, nella maggior parte dei casi, si esaurisce con il trattamento chirurgico.

Il tasso di recidiva varia tra il 7.7% ed il 19%. La maggior parte delle recidive (68-100%) accorrono nei primi 3 anni ed la percentuale di recidiva sintomatica varia dal 70% to 77% [26].

La sopravvivenza media per le pazienti con una neoplasia avanzata o recidiva è di meno di un anno con una risposta alla chemioterapia del 22%.

La pazienti con neoplasia indifferenziata grado 3 sono maggiormente a rischio di avere una neoplasia disseminata alla diagnosi. Inoltre è stata dimostrata una correlazione inversamente proporzionale tra il grado 3 e l'espressione dei recettori per l'estrogeno/ progesterone implicando dei limiti della terapia ormonale nei tumori endometriali grado 3 avanzati [27].

Essendo il tumore dell'endometrio endometrioido una malattia ormonoresponsiva diverse terapie ormonali sono state testate nel trattamento della malattia.

Per quanto riguarda il trattamento adiuvante, una metanalisi di 7 studi randomizzati [28], comprendenti 4556 pazienti sottoposte a trattamento ormonale adiuvante versus la sola osservazione, non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di riduzione del rischio di morte per malattia a fronte di un'incidenza del 5% di eventi tromboembolici nelle pazienti ormonotratte. Il ruolo della terapia ormonale è piuttosto riservato alla malattia metastatica o ricorrente dove anche l'impiego della chemioterapia non ottiene risposte superiori al 20-25 %: in questa categoria di pazienti il tasso di risposta alla terapia ormonale si attesta intorno al 15 % per il progesterone, al 20% per il tamoxifene e al 10% per gli inibitori delle aromatasi [29]. Per quanto riguarda il trattamento con i progestinici sono stati riportati tassi di risposta variabili dal 15 al 30% e sopravvivenze globali di 7-11 mesi. La maggior parte delle risposte sono parziali e di breve durata ed il tasso di risposte tende ad essere più elevato nei tumori ben differenziati e che esprimono recettori ormonali [30].

Thigpen et Al [31] hanno studiato pazienti con tumore dell'endometrio endometrioido in stadio avanzato o ricorrente, randomizzate a ricevere una dose di medrossiprogesterone acetato pari a 200 mg/die versus 1000 mg /die fino a tossicità accettata od a progressione. I risultati hanno mostrato un maggior tasso di risposte obiettive (risposte complete più risposte parziali) per il regime a basso dosaggio rispetto a quello ad alto dosaggio (25% versus 16%) così come un miglior PFS (3.2 mesi versus 2,5 mesi).

In questo stesso studio, considerando entrambi i bracci di trattamento, è emersa una correlazione tra la risposta al trattamento ed il grado della neoplasia con un tasso di risposte maggiori per le pazienti con neoplasia ben differenziata rispetto a quelle con neoplasia indifferenziata (RR del 37% per le pz G1, del 23% per i G2, del 9% per i G3).

È stata anche dimostrata una correlazione tra la risposta al trattamento e l'espressione di recettori ormonali da parte della neoplasia: si è infatti registrato un tasso di RR del 8% per le pazienti con recettori per il progesterone negativi e del 37% per le pazienti con recettori positivi mentre un tasso di RR del 7 % per le pazienti con recettori per l'estrogeno negativi e del 26 % per quelle con ER positivi.

I SERM (modulatori selettivi dei recettori ormonali) sono stati studiati, e sono tutt'ora argomento di studio, nel tratta-

mento del tumore dell'endometrio. Il tamoxifene è in grado di aumentare l'espressione dei recettori per il progesterone nel tessuto neoplastico incrementando quindi teoricamente la successiva risposta alla terapia con il progesterone. L'uso continuo del progesterone infatti porta ad una down regolazione dei recettori per il progesterone limitando il tempo di efficacia della risposta al trattamento. Il ruolo del tamoxifene è stato valutato in uno studio di fase II del GOG [32] in pazienti con malattia avanzata e ricorrente mostrando un tasso di risposta solo nel 10 % delle pazienti, mostrando, anche in questo caso, una maggior efficacia nelle pazienti con neoplasia G1-G2 (23% e 16%) rispetto alle pazienti con G3.

Di fatto, la combinazione progestinici/tamoxifene non ha dimostrato di essere più efficace rispetto alla sola terapia con progesterone [33]. Sono stati condotti anche degli studi sugli inibitori dell'aromatasi (letrozolo e anastrozolo) sulla base del fatto che è stata dimostrato un aumento di concentrazione dell'enzima aromatasi nel tessuto neoplastico rispetto alla concentrazione normalmente presente nell'endometrio sano. Il National Cancer Institute of Canada [34] ha eseguito uno studio multicentrico di fase II valutando l'efficacia del letrozolo nelle pazienti con neoplasia endometriale in stadio avanzato o con recidiva di malattia ottenendo un tasso di risposta globale del 9,4 % ed una durata di risposta al trattamento di 6,7 mesi.

Recentemente uno studio di fase II [35], in pazienti con carcinoma endometriale avanzato/recidivante con espressione recettoriale di ER/PR, ha riportato un beneficio clinico nel 44% delle pazienti che ricevevano anastrozolo associato ad un significativo miglioramento della qualità di vita.

L'ormonoterapia nel tumore dell'endometrio ha trovato un ulteriore spazio di utilizzo nel trattamento conservativo del carcinoma dell'endometrio in pazienti giovani e desiderose di prole con stadio IA G1 o nel trattamento primario esclusivo in quelle pazienti con elevato rischio operatorio.

Una revisione della letteratura ha riportato un tasso di risposte patologiche complete durature con progesterone somministrato per os o topico (dispositivo intrauterino medicato) variabile tra il 57 e il 76%, a fronte di una percentuale di non responders e di pazienti che vanno in progressione durante trattamento del 12-25% e di una quota di pazienti, variabile tra il 25 e il 30%, che, dopo una iniziale risposta, sviluppa una recidiva di malattia ad un tempo mediano di 19 mesi [36].

SARCOMI DELLO STROMA ENDOMETRIALE A BASSO GRADO

I sarcomi dello stroma dell'endometrio costituiscono meno del 1% delle neoplasie maligne dell'utero. Queste neoplasie si dividono in basso ed alto grado in base a delle caratteristiche anatomopatologiche e cliniche ben definite. I sarcomi dello stroma endometriale a basso grado sono caratterizzati dalla presenza di minime atipie nucleari e basso numero di mitosi (generalmente minore di 5 mitosi per 10 HPF). Al contrario, i sarcomi dello stroma endometriale ad alto grado presentano un alto numero di mitosi (> di 10 x 10 HPF), atipie nucleari, presenza di metastasi a distanza già alla diagnosi e prognosi infausta [37].

I Sarcomi dello stroma endometriale di basso grado rappresentano circa il 21 % di tutti i sarcomi uterini. Sono generalmente

caratterizzati da una crescita indolente con una sopravvivenza a 10 anni variabile tra il 65 e il 76% [38]. Nonostante questo, è possibile osservare delle recidive in una percentuale variabile tra il 14 e il 60 % delle pazienti anche a 10-20 anni dal trattamento primario [39]. Le sedi principali di recidiva sono rappresentate dalla pelvi /addome seguite dalle metastasi polmonari. Il 15 - 25 % di questi pazienti non sopravvivono alla recidiva [40].

Una caratteristica peculiare di questo tumore è l'espressione, da parte delle cellule neoplastiche, di recettori per l'estrogeno, progesterone ed androgeni [41]. In un recente studio anatomico clinico [42] è stata verificata un'immunoreattività per i recettori dell'estrogeno nel 93% delle pazienti, per il progesterone nell'80% delle pazienti e per gli androgeni nell'73% delle pazienti. Nello stesso studio, è emersa una tripla negatività dei recettori nel 50% delle pazienti con sarcomi dello stroma endometriale ad alto grado.

Il trattamento primario di queste neoplasie è chirurgico, rappresentato all'isteroannessiectomia bilaterale non comprensivo di linfoadenectomia pelvica e lomboaortica.

Quale sia il ruolo della terapia adiuvante, radio o chemioterapica, è ancora discusso in letteratura. Alcuni dati sembrerebbero dimostrare l'efficacia dei trattamenti ormonali a base di progesterone o inibitori delle aromatasi nelle pazienti con tumore stromale a basso grado recidivo o con malattia residua [43]. Rimane ancora incerto quale sia l'agente migliore.

I progestinici sono stati impiegati per l'azione antiestrogenica esercitata nel tessuto neoplastico in seguito al legame con i recettori progestinici. In una review [44] in cui sono state valutate pazienti a cui veniva somministrato megestrolo acetato si sono verificate risposte (comprehensive di risposte completi, parziali e stabilità di malattia) nell'80% delle pazienti. È da sottolineare come queste risposte siano spesso non durature nel tempo e siano comunque gravate da effetti collaterali quali aumento del peso, depressione severa ed eventi tromboembolici [45].

L'utilizzo di terapia ormonali a base di estrogeno o Tamoxifene sembrerebbe essere controindicato perché potrebbero favorire la ripresa di malattia [46].

Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, Maluf [47] fu il primo ad impiegare il letrozolo in una paziente con sarcoma stromale dell'endometrio a basso grado non responsiva a terapia con megestrolo e tamoxifene. Yamaguchi [48] ha riportato 25 casi di pazienti sottoposte a terapia con inibitori delle aromatasi utilizzati in prima e seconda linea. Di queste pazienti, 23 (92%) hanno mostrato una risposta (completa, parziale o stabilità di malattia) suggerendo che gli inibitori delle aromatasi sono efficaci quanto, se non di più, i progestinici mostrando inoltre minor effetti collaterali.

È stato inoltre suggerito che l'efficacia dell'inibitore dell'aromatasi derivi dalla sua capacità di diminuire la quota di estrogeni nel tessuto tumorale esattamente come nel circolo perché sarebbe presente una quota di enzima aromatasi anche nelle cellule tumorali.

Quale sia l'inibitore dell'aromatasi più efficace è incerto, l'autore conclude che il letrozolo potrebbe essere il farmaco di prima scelta nelle pazienti con recidiva o malattia residua sia per la sua efficacia sia per il suo basso profilo di tossicità [49].

IL TUMORE DELL'OVAIO

Le neoplasie epiteliali maligne dell'ovaio rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile e costituiscono la quarta causa di morte per neoplasia maligna nel sesso femminile nei paesi industrializzati.

L'incidenza delle neoplasie maligne ovariche varia nelle diverse aree geografiche, con tassi più elevati in Europa e Nord America. Nei paesi africani e nel sud-est asiatico si osservano meno di 2 nuovi casi all'anno per 100.000 donne, mentre in Europa e nel Nord America si registrano 15 nuovi casi anno per 100.000 donne. Tra le diverse ipotesi eziopatogenetiche del tumore dell'ovaio giocano un fattore importate anche i fattori ormonali. L'ovulazione incessante e la stimolazione gonadotropinica porterebbero a mutazioni cellulari favorendo la trasformazione neoplastica. La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. In particolare, donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto a donne che non hanno partorito.

Il tumore dell'ovaio: gli ormoni come fattori di prevenzione o di sviluppo della neoplasia

Contraccettivi Estroprogestinici

L'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla loro durata di assunzione. Nell'analisi della Bertal 50, che ha esaminato retrospettivamente 45 studi epidemiologici comprendenti 23.257 donne con carcinoma ovarico e 87.303 controlli, il rischio relativo di questa neoplasia era 0.78 (IC 95% =0.73- 0.83), 0.64 (IC 95%, 0.59-0.69), 0.56 (95%IC= 0.50-0.62) e 0.42 (IC=95%=0.36-0.49), a seconda che la durata di utilizzo dell'estroprogestinico fosse, rispettivamente, di 1-4 anni, 5-9 anni, 10- 14 anni, e di 15 o più anni. La riduzione del rischio persiste anche dopo 20 o 30 anni dalla sospensione della pillola.

Inoltre, i contraccettivi orali hanno un effetto protettivo anche nelle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1-2 con rischio genetico di sviluppare una neoplasia ovarica variabile tra il 15-65%. In questo gruppo di pazienti ad alto rischio oncologico la terapia estroprogestinica si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di insorgenza di neoplasia ovarica fino al 50 % con una protezione che si mantiene fino a 30 anni dalla sospensione del farmaco [51, 52] .

Il fattore sterilità sembra essere correlato ad un maggiore rischio tumorale in relazione alla mancanza dell'effetto protettivo svolto dall'assetto endocrinologico della gravidanza. Allo stato attuale non esistono però dati che permettano di convalidare tale ipotesi.

Terapia Ormonale Sostitutiva

I dati inerenti la terapia ormonale sostitutiva e l'incidenza di tumori ovarici sono a tutt'oggi molto conflittuali [53]. Recenti studi su ampie casistiche sembrerebbero evidenziare che la terapia ormonale sostitutiva possa aumentare l'incidenza di carcinoma ovarico [54]. Ad esempio uno studio di coorte danese [55] condotto su 909.946 donne tra 50 e 79 anni ha riscontrato 2681 casi di tumore ovarico dopo un follow-up medio di 8 anni, e ha calcolato che, rispetto a donne che non avevano mai assunto terapia ormonale, le current users avevano un rischio

relativo [RR] per i tumori ovarici di 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) e per i carcinomi ovarici di tipo epiteliale di 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58). Tuttavia il rischio diminuiva progressivamente alla sospensione del trattamento, essendo di 1.22 (IC 95% = 1.02-1.46) dopo un tempo inferiore a 2 anni, 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28) dopo 2-4 anni, 0.72 (IC 95% = 0.50-1.05) dopo 4-6 anni e 0.63 (IC 95% = 0.41-0.96) dopo più di 6 anni.

Alcuni autori hanno suggerito che il rischio di carcinoma ovarico è aumentato maggiormente nelle donne in trattamento con estrogeni da soli o con terapia estro-progestinica sequenziale rispetto a quelle che assumono terapia estro-progestinica combinata continua [56,57]. Un recente studio di coorte statunitense [58] condotto su 54.436 donne in postmenopausa sembra confermare l'effetto protettivo dei progestinici sulla carcinogenesi ovarica.

Tuttavia, la somministrazione di terapia ormonale sostitutiva a pazienti già trattati per carcinoma ovarico non influenza negativamente la prognosi [59,60].

L'uso della terapia ormonale sostitutiva per un breve periodo migliora la qualità di vita e non peggiora l'out come clinico delle donne portatrici di mutazione di BRCA sottoposte ad ovaro-salpingectomia profilattica senza storia personale di carcinoma della mammella [61,62].

Il tumore dell'ovaio: gli ormoni come trattamento della neoplasia

Ci sono evidenze scientifiche che i recettori per l'estrogeno e per il progesterone vengano espressi anche dalle cellule del carcinoma dell'ovaio e che significative alterazioni degli stessi determinano la trasformazione neoplastica delle cellule del tessuto ovarico.

Sulla base di queste evidenze sono stati condotti diversi studi sull'utilizzo delle terapie ormonali nelle pazienti con tumore dell'ovaio. Rao e Slotman [63] hanno revisionato 45 serie comprendenti 2508 pazienti con carcinoma ovarico e hanno riportato la presenza di recettori per gli estrogeni nel 67% dei casi e di recettori per il progesterone nel 47% delle pazienti. Inoltre, hanno dimostrato che l'espressione dei recettori per estrogeno e progesterone da parte di questi tumori correla con una maggior sopravvivenza. Il fenotipo ER/PR positivo è predittivo di una biologia del tumore più favorevole e di una più lunga sopravvivenza [64].

Diversi tipi di agenti ormonali sono stati testati nel trattamento del tumore dell'ovaio includendo SERM, estrogeni, progestinici, androgeni, inibitori delle aromatasi, e GnRH agonisti. La terapia progestinica nelle pazienti con neoplasia avanzata dell'ovaio ha registrato un tasso di risposta globale dall'8 al 15% [65].

In studi preclinici il tamoxifene è risultato in grado di inibire la crescita delle cellule ovariche in vitro presupponendo il razionale per l'utilizzo del tamoxifene nel trattamento del tumore dell'ovaio.

Perez-Garcia e Carrasco [66] hanno pubblicato una review sul ruolo del tamoxifene come singolo agente nelle pazienti con carcinoma dell'ovaio precedentemente trattate con regimi di chemioterapia e quindi refrattarie a questo stesso. Su un totale di 648 pazienti si è registrato un tasso di risposta globale del 13% (95% CI, 10.4-15.6; range 56) includendo 4% di risposte complete e 9% di parziali. Nel 38% dei casi si è ottenuta

una stabilità di malattia. Questi risultati non sono dissimili da quelli ottenuti con i progestinici.

Recentemente Gershenson [67] ha studiato l'utilizzo del tamoxifene nel sottogruppo di pazienti con carcinoma sieroso di basso grado dell'ovaio. Nello specifico, nello studio sono stati identificate 64 pz con recidiva di carcinoma sieroso di basso grado. Queste pazienti sono state sottoposte a diversi regimi di trattamento ormonale ottenendo un tasso di risposte globali del 9% (6 risposte complete e 2 risposte parziali). Il 61% delle pazienti ha mostrato un progression-free survival di almeno 6 mesi. Le pazienti con stato recettoriale ER+/PR+ hanno mostrato un più lungo tempo alla progressione (8.9 mesi) rispetto alle pazienti con stato recettoriale ER+/PR- (6.2 mesi, $p=0.053$). Gli autori concludono che le terapie ormonali hanno una moderata attività antitumorali in questo sottogruppo di pazienti.

Il ruolo dei GnRh agonisti nelle pazienti con tumore dell'ovaio refrattario è stato analizzato in diverse serie revisionate da Paskeviciute [68]. I GnRh analoghi producono una risposta obiettiva globale del 8,5% con una stabilità di malattia nel 23% delle pazienti.

Smyth et al [69] hanno eseguito il primo studio (studio di fase II) in cui sono stati utilizzati agenti gli inibitori delle aromatasi (letrozolo) in pazienti con neoplasia dell'ovaio con recettori per estrogeni positivi. In questo studio si è ottenuto un tasso di risposte parziali del 9% e di stabilità di malattia del 42% per almeno 12 settimane. Il 26% delle pazienti ha mostrato un PFS > di 6 mesi.

I dati più interessanti provengono dal recentissimo studio pubblicato da Gershenson [70] sull'utilizzo della terapia ormonale come mantenimento nei carcinomi sierosi dell'ovaio di basso grado stadio II-IV dopo chirurgia citoreduttiva e chemioterapia a base di platino. Nella sua analisi retrospettiva l'autore mette a confronto 133 pazienti a cui dopo la chemioterapia è seguita l'osservazione con 70 pazienti che riceveranno terapia ormonale. Il PFS per il primo gruppo è risultato di 26.4 mesi rispetto a quello di 64.9 mesi delle pazienti sottoposte a terapia ormonale ($P < 0.001$). Lo studio non ha riportato una differenza statisticamente significativa in termini di overall survival tra i due gruppi (102.7 v 115.7). Per il sottogruppo di pazienti senza tumore residuo o con malattia residua il PFS è risultato significativamente maggiore per le pazienti trattate (81.1 v 30.0 mesi; $P < 0.001$ e 38.1 v 15.2 mesi; $P < 0.001$, rispettivamente). Le pazienti sottoposte a terapia ormonale di mantenimento avevano una significativa riduzione del rischio di progressione rispetto alle pazienti non trattate (hazard ratio, 0.44; 95% CI, 0.31 to 0.64; $P < 0.001$). La solidità dei dati riportati da Gershenson mette le basi per il disegno di studi prospettici che possano confermare tali risultati.

TUMORI GINECOLOGICI ORMONO SECERNENTI

I tumori ginecologici in grado di secernere ormoni sono considerati, proprio per questa loro caratteristica intrinseca, neoplasie funzionali e sono rappresentati dai tumori ovarici NON epiteliali. Essi costituiscono circa il 10% di tutti i tumori ovarici [71].

I tumori ovarici non epiteliali si dividono principalmente in neoplasie germinali ed in quelle stromali (tumori dei cordoni

Primitive GCTs
Dysgerminoma
Yolk sac tumor
Embryonal carcinoma
Others
Mixed GCTs (specify components)
Biphasic or triphasic teratoma
Immature teratoma
Mature teratoma
Monodermal teratoma and somatic-type tumors associated with teratoma

Tabella 3. Classification of germ cell tumor (GCTs)

Ovarian stromal tumors with sex cord elements
Adult granulosa cell tumor
Juvenile granulosa cell tumor
Sertoli-Leydig cell tumors
Gynandroblastoma
Sex cord tumor with annular tubules
Others
Pure stromal tumors
Fibroma and thecoma, typical, cellular and mitotically active
Malignant tumors (fibrosarcoma)
Other ovarian stromal tumors
Ovarian stromal tumor with minor sex cord elements
Sclerosing stromal tumor
Signet-ring stromal tumor
Microcystic stromal tumor
Ovarian myxoma
Stromal-Leydig cell tumor
Steroid cell tumors
Stromal luteoma, Leydig cell tumor
Steroid cell tumor, not otherwise specified

Tabella 5. Classification of sex cord-stromal tumors (SCSTs) and steroid cell tumors

sessuali). I tumori germinali sono diagnosticati principalmente nelle prime due decadi di vita mentre i tumori stromali sono maggiormente frequenti nelle donne adulte.

L'incidenza annua dei tumori germinali è di 3,7/1000000, dei tumori stromali è di 2,1/1000000 [72].

I tumori ovarici non epiteliali insorgono dalle linee cellulari presenti nel parenchima ovarico come le cellule germinali, le cellule della granulosa, le cellule della teca, i fibroblasti e le cellule steroidee.

I tumori germinali ricapitolano gli steps evolutivi dalla cellula germinale indifferenziata verso il tessuto adulto e pertanto si dividono nella seguente classificazione [73].

Queste neoplasie possono produrre attivamente la gonadotropina corionica umana (HCG), l'alfafetoproteina e le LDH e pertanto il dosaggio plasmatico di queste sostanze viene impiegato come markers biochimico.

I tumori dei cordoni sessuali originano dalla matrice ovarica che fa da supporto alle cellule germinali. Dalle cellule dei cordoni sessuali originano le cellule della granulosa e le cellule di Sertoli mentre dalle cellule mesenchimali pluripotenti originano i precursori delle cellule della teca, di Leydig ed i fibroblasti. La trasformazione neoplastica di tutti questi elementi, singolarmente o in combinazione, costituisce il gruppo dei tumori dei cordoni sessuali con la seguente classificazione.

I tumori dei cordoni sessuali rappresentano il 7 % di tutte le neoplasie ovarica maligne [74] e costituiscono il 90% di tutti i tumori ovarici funzionali [75]. La produzione abnorme di sostanze ormonali generalmente prodotte dalle cellule dei cordoni sessuali trasformate in senso neoplastico è la responsabile anche delle principali manifestazioni cliniche di queste neoplasie.

In particolare, i tumori a cellule della Granulosa, della Teca e di Sertoli sono caratterizzati da una iperproduzione di estrogeni mentre i tumori di Sertoli Leydig e i tumori delle cellule steroidee sono considerati principalmente androgenici. L'innalzamento estrogenico che ne consegue, sia per la produzione diretta da parte di queste neoplasie, sia per la trasformazione periferica dagli androgeni, può determinare, a seconda dell'età di insorgenza della neoplasia, una sintomatologia che varia dalla pubertà precoce isosessuale alle metrorragie od ai sanguinamenti anomali in post menopausa. Inoltre, l'esposizione ad alti livelli di estrogeni aumenta il rischio di neoplasia endometriale o mammaria. D'altra parte, alti livelli di androgeni possono portare a fenomeni di defemminizzazione fino ad una vera virilizzazione con cambiamento del timbro di voce, calo della libido, irsutismo.

Tumore a cellule della granulosa

Il tumore a cellule della granulosa per la prima volta fu descritto da Rokitsky nel 1959 [76] ma ancora ad oggi l'eziopatogenesi di questo tipo di neoplasia rimane sconosciuta. Fattori riproduttivi come gli induttori dell'ovulazione o gli estrogeni non sembrano correlare con lo sviluppo di queste neoplasie [77] così come nessun fattore ereditario [78].

I tumori a cellule della granulosa costituiscono il 5% dei tumori ovarici ma contano il 70 % dei tumori stromali [79].

In considerazione dei due picchi di insorgenza in età giovanile o in perimenopausa distinguiamo due tipi distinti: il tipo Adulto ed il tipo Giovanile.

I tumori della granulosa di tipo adulto

Il tumore a cellule della granulosa di tipo adulto costituisce il 95 % dei tumori a cellula della granulosa. L'età di insorgenza è la perimenopausa. I sintomi all'esordio sono costituiti da sanguinamenti atipici, distensione addominale o dolore addominale, tensione mammaria o diagnosi di iperplasia endometriale alla biopsia endometriale. Nella maggior parte dei casi presentano una lesione di grosse dimensioni (10-15 cm) [80, 81].

La produzione di estrogeno da parte di queste neoplasie è stata ripetutamente dimostrata sia in base agli effetti sugli organi bersaglio (per esempio endometrio) sia dosando i livelli di estrogeni circolanti prima e dopo la chirurgia. In un'analisi retrospettiva su 69 pazienti, Gusberg e Kardon [82] osservarono sui campioni endometriali caratteristiche istologiche compatibili con un'esposizione estrogenica non contrapposta a quella progestinica riportando un'iperplasia endometriale atipica nel 42% dei casi, un adenocarcinoma in situ nel 5 % dei casi e un adenocarcinoma invasivo nel 22 % delle pazienti.

Altri autori riportano una prevalenza di iperplasia endometriale fino al 55% e la presenza di adenocarcinoma dell'endometrio con una percentuale tra il 3 ed il 27%.

I tumori della granulosa di tipo adulto sono considerate delle neoplasie di basso grado caratterizzate da una crescita indolen-

te, per lo più localizzata all'annessò. Nel 90% dei casi si presentano allo stadio primo. Per gli stadi iniziale la sopravvivenza a 10 anni si attesta tra l'86% ed il 96%, per gli stadi più avanzati la sopravvivenza scende tra il 26% e il 49% (Chen VW, Cancer 2003).

Nel 27% dei casi il tumore si presenta con una rottura preoperatoria. Sono tumori che possono recidivare anche diversi anni dopo il trattamento primario suggerendo la presenza di foci neoplastici occulti all'esordio caratterizzati da una crescita indolente. Il tempo medio alla recidiva è riportato di 6 anni con una sopravvivenza media per queste pazienti di 5,6 anni. Sono descritti numerosi casi di recidive accorse a più di 10 anni dal trattamento primario [83].

I Fattori prognostici più importanti per queste neoplasie sono lo stadio, le dimensioni dell'espansò, la rottura, il sottotipo istologico, la presenza di atipie nucleari e l'attività mitotica.

Il dosaggio dei livelli sierici di estrogeni è utilizzato come biomarker sia alla diagnosi, sia nel monitoraggio della risposta al trattamento, sia nel follow up come predittore di recidiva, anche se spesso questi ormoni si rilevano normali anche in presenza di ripresa di malattia.

Altre proteine, derivate dalle cellule della granulosa come l'inibina, sono stati utilizzati come biomarcatori. Mom et al [84] hanno mostrato come l'inibina B sia la forma predominante rispetto alla secrezione di inibina A da parte di queste neoplasie con una sensibilità e specificità del 89 e 100% rispetto al 67 e 100% dell'inibina A. L'inibina B è presente fino all'85% delle recidive di malattia predicendo la recidiva con un intervallo medio di 11 mesi.

I tumori della granulosa di tipo giovanile

Il tumore a cellule della granulosa di tipo giovanile è una variante istologica così denominata perché nel 97% dei casi insorge nelle prime tre decadi di vita [85]. Nella serie di Young e coll. 86, comprendente 125 casi, l'età media delle pazienti era 13 anni, ed in dettaglio, il 44% delle pazienti avevano meno di 10 anni, il 34% avevano una età compresa tra 11 e 20 anni, il 18% una età compresa tra 21 e 30 anni ed il 3% avevano più di 30 anni. Nell'82% delle pazienti prepuberi la malattia esordiva con un quadro di pseudopubertà precoce isosessuale, mentre, nei rimanenti casi ed in quelli insorti in età più avanzata, la sintomatologia iniziale era rappresentata dal dolore o dall'aumento di volume dell'addome. Di queste 125 pazienti, 7 morirono di tumore dopo un intervallo di tempo dalla chirurgia variabile da 7 mesi a 3 anni, ed una paziente con sindrome di Maffucci decedette per condrosarcoma dopo 11anni.

Il tumore a cellule della granulosa di tipo giovanile, monolaterale nel 98% dei casi, è istologicamente meno differenziato del tipo adulto, e presenta, all'esame microscopico, aree solide, in cui le cellule neoplastiche si dispongono in maniera diffusa o sono suddivise in noduli da setti fibrosi e follicoli di forma e dimensioni variabili.

Le cellule neoplastiche della variante giovanile hanno nuclei rotondeggianti, ipercromatici e privi di incisura centrale a chiodo di caffè. L'attività mitotica è variabile ma generalmente più elevata di quella osservata nel tumore di tipo adulto. Lo stadio è il più importante fattore prognostico, mentre è incerta la rilevanza clinica del volume tumorale, del grado di atipia nucleare e dell'indice mitotico.

In una serie di 83 pazienti Chan ha descritto una diminuzione del tasso di sopravvivenza sia all'analisi univariata che alla multivariata per le pazienti con tumore maggiore di 10 cm [87]

I TUMORI DI SERTOLI-LEYDIG

I tumori a cellule di Sertoli-Leydig costituiscono meno dello 0.2% delle neoplasie della gonade femminile e presentano un'età media all'esordio di 25 anni. Nel 70-75% dei casi il tumore diventa clinicamente manifesto durante la seconda e la terza decade. Meno del 10% occorre prima del menarca o dopo il climaterio. La percentuale di malattia extraovarica all'esordio è del 2-3% [88].

Le manifestazioni cliniche all'esordio sono determinate dall'iperproduzione di androgeni da parte di queste neoplasie e si associano quindi a quadri clinici di virilizzazione in circa un terzo dei casi. Altri sintomi all'esordio sono simili a quelli delle altre tumefazioni ovariche [89,90].

Se il tumore a cellule di Sertoli-Leydig secernente androgeni insorge durante la prepubertà, la paziente sviluppa una pseudopubertà precoce eterosessuale. Se la malattia insorge in età fertile, la paziente va incontro ad oligo-amenorrea, atrofia delle mammelle, irsutismo, ipertrofia del clitoride, alterazioni della distribuzione del grasso corporeo e del timbro della voce. Occasionalmente il tumore può secernere estrogeni o si possono verificare effetti estrogenici dalla conversione periferica degli androgeni [91]. L'excisi chirurgica provoca una riduzione dei livelli di androgeni circolanti con conseguente parziale o completa regressione della sintomatologia correlata. Microscopicamente questi tumori comprendono diverse varianti istologiche.

La neoplasia è diagnosticata al I stadio nel 97-98% dei casi ed è quasi sempre unilaterale. Meno del 20% di queste neoplasie localizzate diventa clinicamente maligna. Nella serie di Young e Scully comprendente 207 pazienti, l'età media di insorgenza era 25 anni (range, 2-75 anni), e nel dettaglio, il 75% delle pazienti avevano meno di 30 anni e circa il 10% avevano più di 50 anni. All'esame istologico, l'11% dei tumori erano ben differenziati, il 54% erano moderatamente differenziati, il 13% erano scarsamente differenziati ed il 22% contenevano elementi eterologhi, mentre un pattern retiforme era prominente nel 15% dei casi.

I fattori prognostici sfavorevoli sono rappresentati dallo stadio avanzato, dalla rottura del tumore, dalla scarsa differenziazione istologica, dalla presenza di elementi mesenchimali eterologhi o di una significativa componente retiforme.

Ad esempio, nella serie di Young e Scully tutti i tumori ben differenziati avevano un comportamento benigno, mentre l'11% di quelli a differenziazione intermedia, il 59% di quelli scarsamente differenziati ed il 19% di quelli con elementi eterologhi mostravano un comportamento aggressivo. In studio di Young e coll. 92 sui tumori a cellule di Sertoli-Leydig contenenti elementi eterologhi sotto forma di epitelio gastro-enterico, 29 delle 31 pazienti erano viventi e libere da malattia dopo un follow-up medio di 6 anni (range, 1-17 anni). Viceversa gli stessi autori 93 riportarono che 8 delle 10 pazienti con tumore a cellule di Sertoli-Leydig con elementi eterologhi sotto forma di muscolo scheletrico, cartilagine o neuroepitelio, erano morte di malattia dopo un intervallo variabile da 5 mesi a 7 anni dall'intervento.

IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE OVARICHE NON EPITELIALI [94]

Il management delle neoplasie ovariche non epiteliali si modula in relazione ai seguenti fattori: stadio chirurgico, sottotipo istologico, età della paziente e desiderio di preservazione della fertilità.

Anche per i tumori non epiteliali dell'ovaio viene utilizzata la stessa classificazione dei tumori epiteliali definita dalla FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology).

Il Debulking chirurgico rappresenta il trattamento primario, generalmente l'approccio è quello laparotomico anche se, in casi selezionati, è possibile eseguire l'intervento in laparoscopia o con chirurgia robotica. La peculiarità di queste neoplasie è che il trattamento chirurgico conservativo con annessiectomia monolaterale può essere una procedura adeguata nella maggior parte delle pazienti [95].

È assolutamente necessario un'attenta esplorazione di tutta la cavità addominale, le procedure di stadiazione includono l'omentectomia, le biopsie del peritoneo nelle sedi classiche (pelli, logge parieto-coliche, diaframmi) ed il washing peritoneale. Non vi è consenso in letteratura rispetto al ruolo della linfadenectomia sistematica [96,97]. La dissezione linfonodale è da eseguire solo in presenza di linfodenopatie.

Per le neoplasie stromali la valutazione del retroperitoneo non è mandatoria in considerazione della bassa incidenza di metastasi linfonodali ai primi stadi di malattia. In tre serie con un totale di 180 pazienti con tumore stromale (tumore a cellule della granulosa o tumore a cellule di Sertoli-Leydig) sottoposte a linfadenectomia pelvica e lombo-aortica non sono state rilevate la presenza di metastasi linfonodali. Una localizzazione retroperitoneale isolata anche alla recidiva è un evento raro (10-15 %) [98,99,100]. L'annessiectomia monolaterale con la conservazione dell'annessio controlaterale e dell'utero è universalmente considerato un trattamento adeguato per le pazienti con neoplasia germinale. Questa procedura può essere presa in considerazione anche nei casi con malattia avanzata in considerazione dell'alta sensibilità di queste neoplasie alla chemioterapia. Non è necessario inoltre eseguire la biopsia dell'ovaio controlaterale se questo si presenta macroscopicamente nella norma (Livello di evidenza III, grado di raccomandazione A).

Il trattamento conservativo sembra essere un approccio adeguato anche nelle giovani paziente con neoplasia stromale allo stadio primo. In una review condotta dal 1988 al 2001 sui database del SEER, Zhang [95] identificò 376 pazienti con neoplasia a cellule della granulosa. La sopravvivenza del gruppo di 110 pazienti con neoplasia allo stadio I-II sottoposte a trattamento conservativo risultò sovrapponibile a quella delle pazienti sottoposte a chirurgia demolitiva.

In questo gruppo di pazienti è mandatorio eseguire una biopsia endometriale proprio per l'alta incidenza di patologia endometriale concomitante correlata all'iperestrogenismo. Nelle pazienti in post menopausa o in quelle con neoplasia avanzata o con coinvolgimento bilaterale degli annessi la chirurgia di elezione dovrebbe prevedere l'isteroannessiectomia bilaterale.

Neoplasie Germinali

Stadi Iniziali

La maggiormente parte dei tumori germinali dell'ovaio si presenta al primo stadio (60-70%) e queste pazienti hanno una

prognosi eccellente con una sopravvivenza libera da malattia superiore al 90%.

Le pazienti con Disgerminoma puro stadio IA possono essere sottoposte esclusivamente al trattamento chirurgico in considerazione della relativamente bassa percentuale di recidiva (15-25%) e delle buone possibilità di efficacia del trattamento alla recidiva. Per le pazienti con Teratoma Immaturo stadio IA G1 sottoposte a trattamento chirurgico, anche conservativo ma adeguatamente stadiate, non è necessario eseguire un successivo trattamento adiuvante.

È tutt'ora argomento di discussione in letteratura anche la necessità di un trattamento chemioterapico adiuvante per le pazienti con teratoma immaturo G2-3 o stadio IB-IC. Alcuni dati della letteratura (livello di evidenza III, grado di raccomandazione A) indicherebbero che tutti i gradi dei teratomi immaturi potrebbero essere non sottoposti a trattamento chemioterapico adiuvante riservando quest'ultimo all'eventuale recidiva [101]. Allo stato attuale, il ruolo della chemioterapia nei tumori germinali non disgerminomatosi stadi IA-IB rimane controverso: in questo gruppo di paziente è stata proposta una politica di sorveglianza dal Charing Cross Hospital and Mount Veronon Hospital Groups [102].

Rispetto al tipo di chemioterapia da utilizzare, i dati di letteratura, per la maggior parte inglesi, storicamente estrapolati anche dai dati sulle neoplasie germinali testicolari, hanno mostrato come la combinazione di Bleomicina, Etoposide e Cisplatino (PEB) sia il regime chemioterapico più efficace nelle pazienti con stadio superiore al IA. Successivamente, sulla base di questi dati, è stato disegnato uno studio GOG che ha confermato la validità di questo regime chemioterapico [103].

Stage	Surgery (fertility-sparing surgery when indicated)	Chemotherapy	Surveillance policy
Dysgerminoma			
Stage IA	X	-	X
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIIA-IV	X	X	
Immature teratoma			
Stage IA G1	X	-	X
Stage IA G2-G3	X	X	(X)*
Stage IB-IC	X	X	(X)
Stage IIIA-IV	X	X	
Yolk sac tumor			
Stage IA-IB	X	X	X
other stages	X	X	

X=suggested
(X) = suggested by some authors
- = no therapy
* Properly surgical staged

Tabella 5. Management of Germ Cell Tumors of the ovary

Stadi Avanzati

La chirurgia conservativa può essere presa in considerazione anche negli stadi avanzati con tasso di risposta di cura superiore al 95%. Le pazienti dovrebbero essere sottoposte ad un debulking chirurgico in grado di rimuovere la maggior parte della neoplasia senza eccedere in procedure chirurgiche estensive in considerazione dell'alta chemiosensibilità di queste patologie. I regimi chemioterapici a base di platino sono stati i prescelti nelle decadi passate e tra questi il PEB è stato quello più largamente utilizzato [104,105].

La durata della terapia è ancora dibattuta: generalmente si utilizzano 3 cicli di PEB nelle pazienti con tumore residuo assente al termine della chirurgia versus 4-5 cicli per le pazienti con neoplasia residua. I Disgerminomi sono neoplasie altamente sensibili alla radioterapia ma, nonostante questo, il suo impiego è stato limitato in relazione all'impatto negativo sulla fertilità. I regimi chemioterapici previsti alla recidiva comprendono Ifosfamide-platino associato o meno al paclitaxel, vinblastina, ifosfamide e cisplatino (VeIP), cisplatino vinblastina e Bleomicina (PVB). Le pazienti resistenti ai regimi a base di platino dovrebbero ricevere Vincristina-Actinomicina D-ciclofosfamide (VAC) o paclitaxel-gemcitabina come regime di salvataggio. Il ruolo della chirurgia alla recidiva rimane controverso, potrebbe essere efficace in pazienti selezionate con teratoma immaturo.

Il ruolo delle nuove terapia target in questo tipo di neoplasie non è ancora stato dimostrato: le terapie target già valutate nei tumori testicolari e potenzialmente interessanti per le neoplasie germinali ovariche, sono gli inibitori delle tirosin chinasi (imatinib) e gli antiangiogenetici (bevacizumab).

Il ruolo di questi agenti andrebbe validato in studi prospettici (II-IV) [106].

Attualmente è in corso uno studio americano di fase II sull'utilizzo di Sirolimus (inibitore di m-TOR) e un inibitore di EGFR (Erlotinib) nelle pazienti con tumore germinale recidivo o refrattario [107].

Neoplasie Stromali

Stadi Iniziali

La maggior parte delle neoplasie stromali (60-95%) sono diagnostiche al primo stadio. Il tumore a cellule della granulosa stadio IA ha un'ottima prognosi dopo trattamento chirurgico esclusivo e non richiede un trattamento chemioterapico adiuvante [108].

Se sia necessario un trattamento adiuvante e quale sia nelle pazienti con tumore stromale oltre lo stadio IA, è ancora dibattuto in letteratura dove il ruolo della terapia chemioterapica adiuvante non è ancora stato dimostrato. Alcuni autori suggeriscono di eseguire una terapia adiuvante con chemioterapia a base di platino nelle pazienti con stadio IC con alto indice mitotico (livello di evidenza II-III).

Il regime chemioterapico di scelta è rappresentato dal PEB. Uno studio del GOG [109] ha riportato la più grande casistica di tumori a cellule della granulosa sottoposti a chemioterapia dimostrando l'efficacia di questo trattamento. Le alternative previste considerano combinazioni di etoposide più cisplatino,

ciclofosfamide, Adriamicina e cisplatino, paclitaxel con carboplatino e platino in singolo agente [110].

Sebbene alcuni autori [111] abbiano riportato un incremento degli outcomes nelle pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante, altri autori non hanno dimostrato tale esito e, in considerazione della rarità di queste neoplasie, è anche difficile disegnare studi randomizzati che dimostrino l'efficacia di tale trattamento.

Per i tumori a cellule di Sertoli Leydig la chemioterapia adiuvante dovrebbe essere effettuata in quelle pazienti con neoplasia indifferenziata o con presenza di elementi eterologhi (livello di evidenza II-III).

Stadi avanzati o malattia recidiva

Il debulking chirurgico rimane il trattamento più efficace anche nei tumori a cellule della granulosa metastatici o ricorrenti. Anche se non ci sono evidenze provenienti da studi clinici randomizzati, vi sono dati che dimostrano come il massimo sforzo citoreducente sia associato ad una miglior sopravvivenza. In una recente analisi multivariata di 176 pazienti [112], i fattori prognostici statisticamente significativi predittivi di recidiva sono risultati il tumore residuo al termine della chirurgia e le dimensioni della neoplasia.

I regimi chemioterapici a base di platino sono quelli più utilizzati con tasso di risposta globale dal 63-80% [113] e comprendono il PEB o carboplatino-paclitaxel ma sfortunatamente con una remissione di malattia non duratura nel tempo [114]. Le pazienti affette da tumori a cellule steroidee con caratteristiche di marcato pleomorfismo, elevato indice mitotico e grosse dimensioni o stadi avanzati, dovrebbero essere sottoposte a terapia adiuvante chemioterapica a base di platino. Anche il PEB o una terapia a base di platino-taxani, se non utilizzata precedentemente, possono rappresentare un appropriato regime terapeutico [115].

I taxani infatti si sono dimostrati efficaci per questo tipo di neoplasie. In uno studio di follow up, Brown [116] retrospettivamente ha messo a confronto pazienti sottoposte a regime PEB versus regimi contenenti taxolo più o meno associato al platino, mostrando risposte sovrapponibili all'interno dei due gruppi ma con una tossicità inferiore per il secondo gruppo.

Attualmente è in corso uno studio GOG di fase II (GOG 187) [117] sull'utilizzo del taxolo nelle pazienti affette da neoplasia stromale con malattia misurabile o recidivo.

Inoltre, sempre il GOG sta conducendo uno studio randomizzato di fase II [118] sul confronto tra il BEP versus carboplatino-paclitaxel nelle pazienti con nuova diagnosi o con recidiva platino chemio naive di neoplasia stromale.

Opzioni terapeutiche alternative sono rappresentate da: PVB, etoposide-cisplatino, ciclofosfamide-doxorubicina-cisplatino e VAC.

Ci sono pochi dati in letteratura rispetto al trattamento dei tumori di Sertolini-Leydig ma sono comunque riportate delle risposte nelle pazienti con malattia misurabile.

In considerazione della natura ormonale di questi tumori dove vi è espressione da parte delle cellule neoplastiche di recettori per gli ormoni steroidei, sono state utilizzate, soprattutto nell'ambito dei tumori a cellule della granulosa, terapie con GnRh analoghi, tamoxifene, progesterone ed inibitori delle aromatasi [119].

Stage	Surgery	Chemotherapy	Surveillance policy
Granulosa cell tumor			
Stage IA-IC	X	-	X
Stage IIA-IV	X	X	
Sertoli-Leydig cell tumors			
Stage IA	X	-	X
All Stages with poorly differentiated or heterologous elements	X	X	
X = suggested			
- = no therapy			

Tabella 6. Management of Sex Cord Stromal Tumor of the ovary

Non solo, anche gli agenti antiangiogenetici sono stati oggetto di studio nell'ambito dei tumori a cellule della granulosa recidivi proprio per l'over espressione da parte di queste cellule neoplastiche del fattore di crescita endoteliali e per la presenza di neoangiogenesi [120]. Una recente esperienza dell'MD Anderson Cancer Center sembra confermare la potenziale attività del

bevacizumab anche se si tratta di un numero limitato di pazienti. Attualmente sono in corso due studi di fase seconda uno ad opera del GOG e l'altro del GINECO sull'utilizzo del bevacizumab nelle pazienti con recidiva di tumore dei cordoni sessuali da solo o associato alla monochemioterapia con paclitaxel [121,122].

{BIBLIOGRAFIA}

1. Ferlay J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013
2. AIRTUM Working Group. I numeri del cancro in Italia 2015. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf
3. Prat J. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007
4. Gadducci A, Genazzani AR. Steroid hormones in endometrial and breast cancer: Review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1997;
5. Grady D,. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol*. 1995;
6. Rutanen EM. Endocrine, paracrine and intracrine mechanisms of growth regulation in normal and malignant endometrial epithelium. In " Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice" (Genazzani AR Editor), The Parthenon Publishing Group , Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002
7. Zhang L, Rees MCP, Bicknell R. The isolation and long-term culture of normal human endometrial epithelium and stroma. Expression of mRNAs for angiogenic polypeptides basally and on oestrogen and progesterone challenges. *J. Cell. Sci*. 1995
8. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Ichigo S, Tamaya T. Progestins suppress estrogen-induced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) subtypes in uterine endometrial cancer cells. *Cancer Lett*. 1999
9. Genazzani AR, Gadducci A. Chemoprevention and endocrine therapy of endometrial carcinoma. In:" Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice" (Genazzani AR eds), The Parthenon Publishing Group , Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002;
10. Rutqvist Le, Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995
11. Ficher B, Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP) *J Natl Cancer Inst* 1994
12. Cuzick J, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec
13. Duffy S, The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrialsubprotocol. *J Obstet Gynaecol*. 2010
14. Schlesselman, Oral contraception and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991
15. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987;
16. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlinowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol*. 1995;
18. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;
19. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climateric medicine.II. Hormone replacement therapy and cancer. *Climateric* 2001;
20. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J. Natl. Cancer Inst*. 1999;.
21. Ross RK, Effect of Hormone replacement therapy on breast ncer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000
22. Helmond F. "Tibolone" in a class of its own. The STEAR concept. In: Ben Rafael Z, Diedrich K, Dudenhausen J-W, et al., editors. *Controversies in obstetrics gynecology and infertility*. E. Oren Publisher Ltd., International Proceedings Division 2003.
23. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005
24. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocr Metab* 2007;
25. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003
26. Fung-Kee-Fung M, Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;
27. Carcangiu MI, Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma, *Am J clin Pathol* 1990.

28. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6). Review.
29. Lee WL, Hormone therapy for patients with advanced or recurrent endometrial cancer. *J Chin Med Assoc.* 2014
30. Kokka F, Brockbank E, Oram D, Gallagher C, Bryant A Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12). Review.
31. Thigpen , Oral Medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the GOG. *J Clin Oncol* 1997
32. Thigpen, Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma : a GOG Study, *J Clin Oncol* 2001
33. Fiorica. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011
34. Ma BB, Oza, The activity of letrozole in patients with advanced o recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers , *Int J Gynecol Cancer* 2004.
35. Mileskin LR, Edmondson RJ, O'Connell R, et al. Phase II study of anastrozole in recurrent estrogen (ER) / progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial—ANZGOG 0903. *ASCO Meeting Abstracts* 2016, *J Clin Oncol* 2016
36. Bovicelli A, D'Andrilli G, Giordano A, De Iaco P. Conservative treatment of early endometrial cancer. *J Cell Physiol.* 2013 Review.
37. Charles JZ, Mesenchymal tumours of the uterus. World Health Organization classification of tumours. In: Kurman R, Young RH, eds. *Tumours of the Female Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2014
38. Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. *Adv Anat Pathol.* 2010
39. Dos Santos LA. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;
40. Beck TL, Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecol Oncol.* 2012;
41. Sabini G, Steroid hormone receptors in endometrial stromal sarcomas. A biochemical and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1992;
42. Roy M, Androgen Receptor Expression in Endometrial Stromal Sarcoma: Correlation With Clinicopathologic Features *Int J Gynecol Pathol.* 2017 ;
43. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;
44. Amant F, Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;
45. Jordan VC. Medroxyprogesterone acetate and metastases: of mice and (wo)men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;
46. Spano JP, Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol.* 2003;
47. Maluf FC, Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol.* 2001;
48. Yamaguchi M, Long-term Outcome of aromatase inhibitor therapy with letrozole in patients with advanced low grade endometrial stromal sarcoma *Int J Gynecol Cancer.* 2015;
49. Nakamura K, Letrozole as second-line hormonal treatment for recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2016 ;
50. Beral, Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*, 2008;
51. Cibula, D., et al., Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011;
52. Moorman, P.G., et al., Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2013;
53. Gambacciani, M., et al., Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003;
54. Beral, V., et al., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2007;
55. Morch, L.S., et al., Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*, 2009;
56. Lacey, J.V., Jr., et al., Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*, 2006;
57. Danforth, K.N., et al., A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer*, 2007;
58. Hildebrand, J.S., et al., Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *Int J Cancer*, 2010;
59. Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause*, 2001;
60. Mascarenhas, C., et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*, 2006;
61. Finch, A., G. Evans, and S.A. Narod, BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Womens Health (Lond Engl)*, 2012;
62. Marchetti, C., et al., Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Menopause*, 2014;
63. Rao Br, Endocrine role in ovarian cancer . *Cancer* 1996;

64. Munstedt K, Steroid Hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer* 2000;
65. Schwartz Pe, The role of hormonal therapy in the management of ovarian cancer. In : Gershenson Dm *Ovarian Cancer: controversies in Management* . Edinburgh, 1998;
66. Perez –Garcia. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advance settings : systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002;
67. Gershenson DM , Hormono therapy for recurrent low grade serous carcinoma of ovary or peritoneum . *Gynecol Oncol* 2012;
68. Paskeviciute: No rules without exception: a long term complete remission observed in a study using a LH-RH agonist in platinum refractory ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002;
69. Smyth JF, Anti-estrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozolo in estrogen receptor positive patients. *Clin Cancer Res* 2007;
70. Gershenson DM, Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2017
71. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006;
72. Parkinson CA, Hatcher HM, Ajithkumar TV. Management of malignant ovarian germ cell tumors. *Obstet Gynecol Surv* 2011;
73. Tavassoli FA, WHO Classification of Tumors: pathologic and genetics of tumours of the breast and female genital organs , Lyon, France, IARC press, 2003;
74. Koonings PP, Relative Frequency of primary ovarian neoplasm: a 10 year review. *Obstet Gynecol*, 1989;
75. Tavassoli AT, Ovarian tumor xith functioning manifestations. *Endocrinol Pathol* 1994;
76. Rokitansky CV. Uber abnormalities de corpus luteum . *Allg Wien Med*, 1959;
77. Schumer ST, Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* , 2003;
78. Werness BA, Huistopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Human Pathol* 2000;
79. Quirk Jt, Ovarian Cancer incidence in the United States 1992.1999. *Gynecol Oncolo* 2005;
80. Chen VW, Pathology and classification of ovarian tumor. *Cancer* 2003;
81. Stuart GC, Update on granulosa cell tumours of the ovary, *Curr Opin obstet Gynecol* 2003;
82. Gusberg SB, proliferative endometrial response to theca –granulosa cell tumors *Am J Obstet Gynecol* 1971;
83. Spencer HW, Granulosa thca cell tumor of the ovaries. A late metastasizing tumour. *West Indian Med J*, 1999;
84. Mom CH, Granulosa Cell Tumors of the ovary:the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;
85. Young RH, Scully RE. Sex cord–stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. In: "Blaustein's pathology of the female genital tract " (Kurman RJ, ed.), Fourth Edition. New York : Spring-Verlag, 1994;
86. Young RH, Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1984;
87. Chan JK, Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005;
88. Roth, LM, Sertoli Leydig cell tumors : a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 1981;
89. Lantzsch T, Sertoli-Leydig cell tumor. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2001;
90. Young RC, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1985 ;
91. Chong CS, Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare of precocious puberty in a 12-month-old infant. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002;
92. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. I. Gastrointestinal epithelium and carcinoid: a clinicopathologic analysis of thirty-six cases. *Cancer* 1982;
93. Prat J, Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. II. Cartilage and skeletal muscle: a clinicopathologic analysis of twelve cases. *Cancer* 1982;
94. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group, Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;
95. Zhang M, Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumor of the ovary – analysis of 376 woman. *Gynecol Oncol*, 2007;
96. Mahdi H, Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;
97. Brown J, Patterns of metastasis in sex cord–stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;
98. Abu-Rustum n. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006;
99. Thrall MM, Patterns of spread and recurrence of sex cord–stromal tumors of the ovary. *Gynecol oncol* 2011;
100. Park JY, Surgical staging ad adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary . *Gynecol Oncol* 2012;

101. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord- stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;
102. Dark GG, Bower M, Newlands ES et al. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;
103. William S, Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group, *J Clin Oncol* 1994 ;
104. Williams SD, Chemotherapy of advanced dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;
105. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister GD et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993;
106. Manchana T, Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol* 2010;
107. NCT01962896 on going : A Phase II Study of Sirolimus and Erlotinib in Recurrent/Refractory Germ Cell Tumors;
108. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V et al. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;
109. Homesley HD. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;
110. Obata NH, Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with dysgerminoma and yolk sac tumor in the contralateral ovary in a girl with 46XX karyotype. *Gynecol Oncol* 1995;
111. Wolf Jk, Radiation treatment of advance or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999;
112. Sun HD, A long term follow up study of 176 cases with adult type ovarian granulosa cell Tumor. *Gynecol Oncol* 2012;
113. Wolf JK, Brown J. Management of stromal tumors of the ovary. *ASCO 2008; 2008 Educational Book*;
114. Pautier P, Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;
115. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 years of treatment for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2010;
116. Brown J, The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004;
117. GOG 187 on going Paclitaxel in treating Patients with Ovarian Stromal Cancer;
118. GOG-0264 on going : Paclitaxel and Carboplatin or Bleomycin Sulfate, Etoposide Phosphate, and Cisplatin in Treating Patients With Advanced or Recurrent Sex Cord-Ovarian Stromal Tumors;
119. Hardy RD, Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;
120. Tao X, Sood AK, Deavers MT et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2009;
121. GOG-0251 on going: Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary;
122. ALIENOR (GINECO-OV222) on going: Efficacy and Safety of Bevacizumab (Avastin®) Combined to Weekly Paclitaxel Followed by Bevacizumab (Avastin®) Alone in Patients With Relapsed Ovarian Sex-cord Stromal Tumours (ALIENOR);