



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Milano, 1 luglio 2024







Dott.ssa Francesca Giola

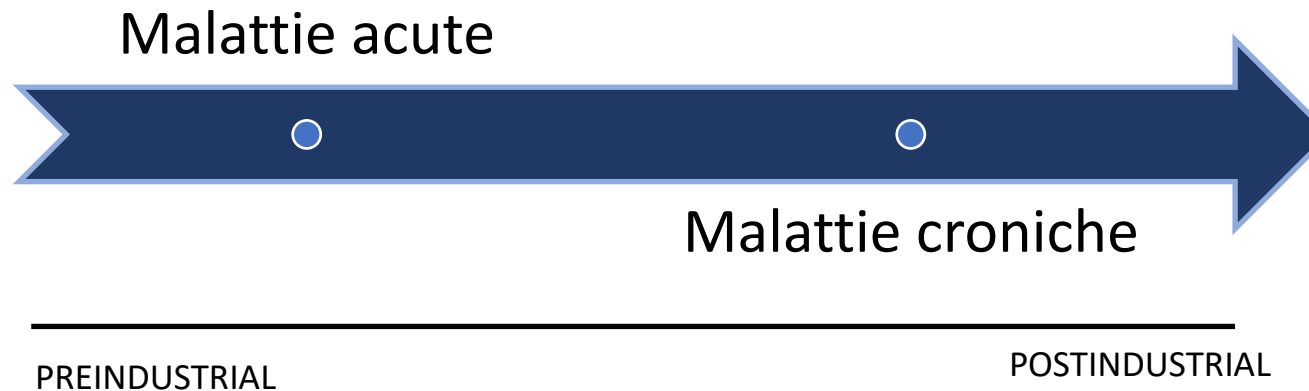
CICLO OVARICO ED ENDOMETRIALE: NUOVE ACQUISIZIONI

SIGO
YOUNG



Proposal for targeted, neo-evolutionary-oriented, secondary prevention of early-onset endometriosis and adenomyosis. Part I: pathogenic aspects

Paolo Vercellini ^{1,2,*}, Veronica Bandini ¹, Paola Viganò ^{1,2}, Giorgia Di Stefano ², Camilla Erminia Maria Merli ², and Edgardo Somigliana ^{1,2}



CAMBIAMENTI
SOCIALI E
AMBIENTALI
RAPIDI

MISMATCH

ADATTAMENTO
GENETICO
DARWINIANO
LENTO



ERA PREINDUSTRIALE

Ambiente caratterizzato da:
- Predominanza progestinica
- Ipoestrogenismo



Menarca tardivo

Breve intervallo tra menarca e primo figlio

Gravidanze multiple

Allattamento prolungato

Lunghi periodi di amenorrea e cicli anovulatori



ERA MODERNA

Prolungata esposizione
agli estrogeni



Menarca precoce

Lungo intervallo tra menarca e primo figlio

Ridotto numero di gravidanze

Allattamento breve o non allattamento

Elevato numero di cicli ovulatori



Table 1. Variation in reproductive pattern and estimated number of ovulatory menstruations in different periods of reproductive life during the last two centuries in Western countries. Literature data.*

Variable	Nineteenth century	Twenty-first century
Menarche	16 years	12.5 years
Mean no. of children per woman	5–6	1–2
Mean duration of exclusive breast lactation	1–2 years	4–6 months
Mean no. of menstruations between menarche and 25 years of age	~50	~150
Mean no. of menstruations during the menarche-to-FFTP interval	~20	~200
Mean no. of lifetime ovulatory menstruations	40–160	400–460

* Data from [Short \(1976, 1994\)](#), [Wyshak and Frisch \(1982\)](#), [Eaton \(1994, 2002\)](#), [Thomas \(1993\)](#), [Strassmann \(1996, 1997\)](#), [Haines and Guest \(2008\)](#), [Fathalla \(2019\)](#), [InterLACE Study Team \(2019\)](#), and [Gottschalk et al. \(2020\)](#). FFTP, first full-term pregnancy.

WEIRD (i.e. Western, Educated, Industrialised, Rich, and Democratic) countries

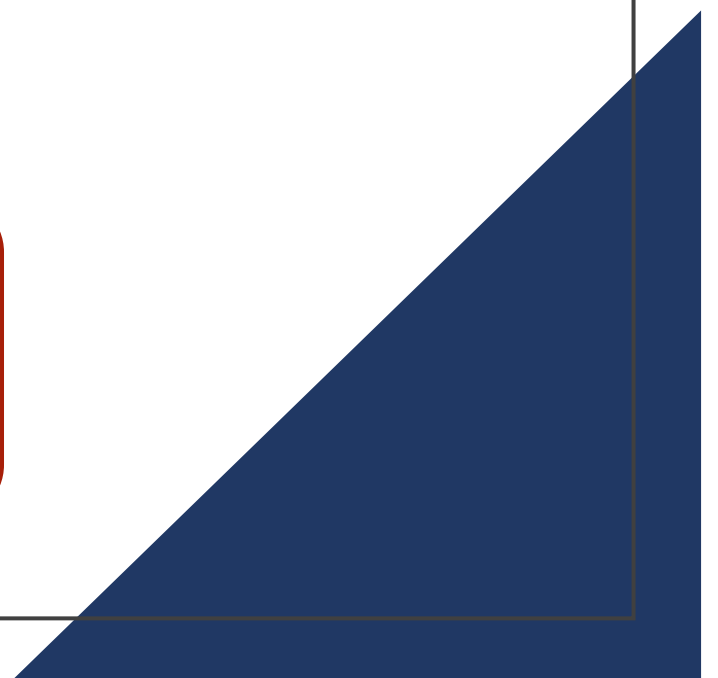
Incremento della suscettibilità verso patologie associate all'esposizione a lungo termine agli estrogeni:

CARCINOMA OVARICO

CARCINOMA
ENDOMETRIALE

CANCRO AL SENO

ENDOMETRIOSI



CARCINOMA DELL'OVAIO

Riduzione dell'incidenza nei nati dopo 1920

Effetto simile tra

Utilizzatrici
never use rispetto a

Più lungo
rischio (p) zione del

Effetto pe
con riduzione pensione,
(La Vecchia et al., 2001)

Effetto non lega zioni EP

Incidenza dei tumori mucinosi poco influenzata dai contraccettivi orali

Utilizzo COC
determina
l'evitamento di 3000-
5000 tumori ovarici e
2000-3000 decessi
all'anno in Europa
(La Vecchia et al., 2001)

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls

Citation for published version (APA):

Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R., Reeves, G., Schouten, L. J., & van den Brandt, P. A. (2008). 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*, 371(9609), 303-314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60167-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1)

Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998–2004

Carlo La Vecchia

2005

Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study

Philip C Hannaford, professor,¹ Sivasubramaniam Selvaraj, research fellow,² Alison M Elliott, senior research fellow,¹ Valerie Angus, data manager,³ Lisa Iversen, research fellow,¹ Amanda J Lee, professor of medical statistics¹

Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis

D. Cibula ^{1,*}, M. Widschwendter ², O. Májek ³, and L. Dusek ³

CARCINOMA DELL'OVAIO

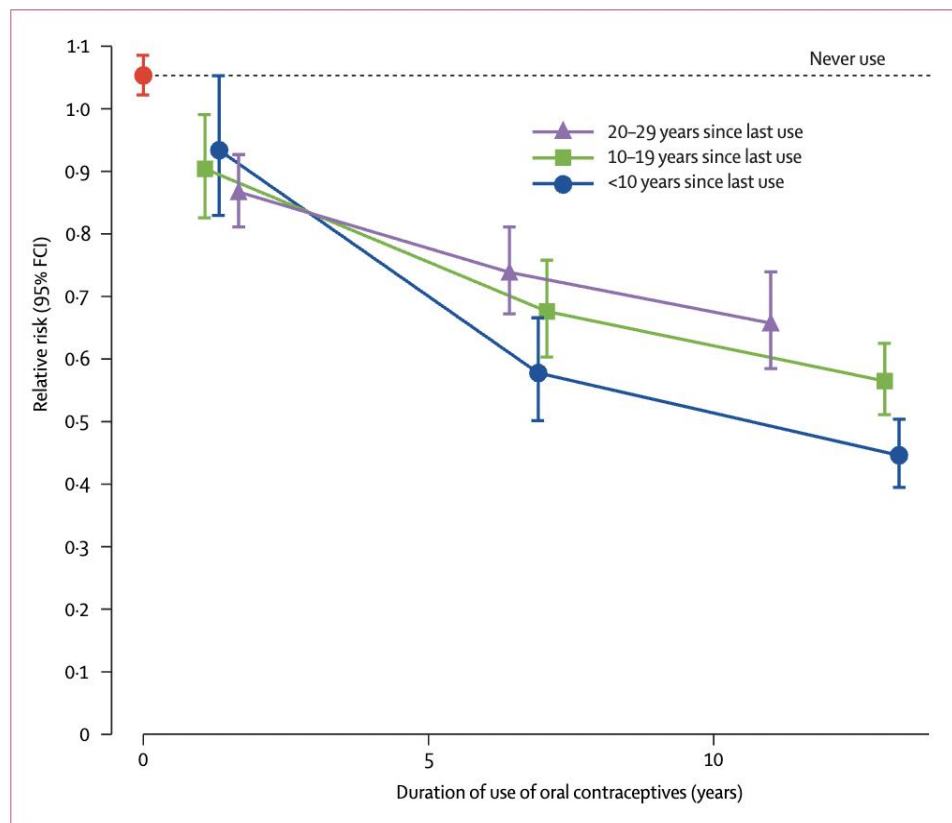


Figure 3: Relative risk* of ovarian cancer by duration and time since last use of oral contraceptives

*Stratified by study, age, parity, and hysterectomy.

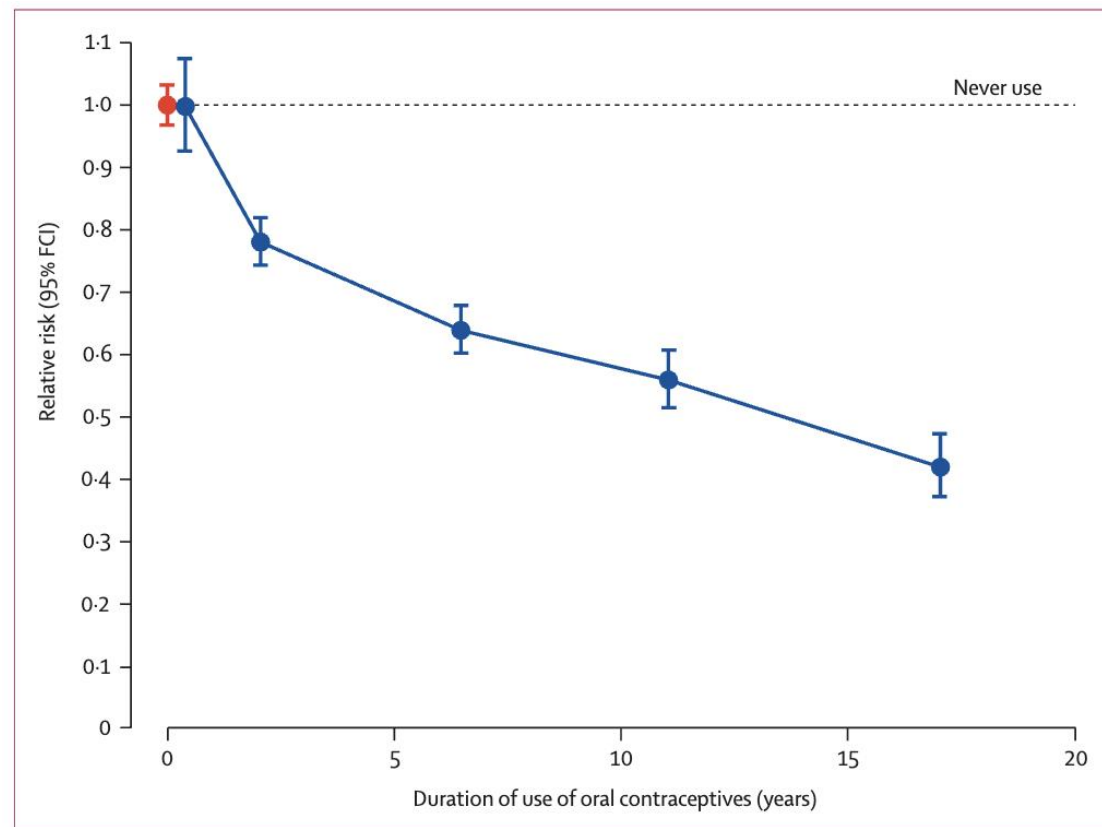


Figure 2: Relative risk* of ovarian cancer by duration of use of oral contraceptives

*Stratified by study, age, parity, and hysterectomy.

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

- Uso di COC ha ridotto il rischio di cancro endometriale del 30%
- Riduzione del rischio evidente dopo 3 anni di utilizzo e aumenta con la durata dell'assunzione (rischio inferiore dell'80% dopo 10 anni di utilizzo)
- Effetto persiste per almeno 20 anni dopo la cessazione dell'utilizzo
- Terapie ormonali solo progestiniche: riduzione più marcata del rischio

Hormonal contraception and risk of cancer

D. Cibula ^{1,*}, A. Gompel ², A.O. Mueck ³, C. La Vecchia ⁴,
P.C. Hannaford ⁵, S.O. Skouby ⁶, M. Zikan ¹, and L. Dusek ⁷

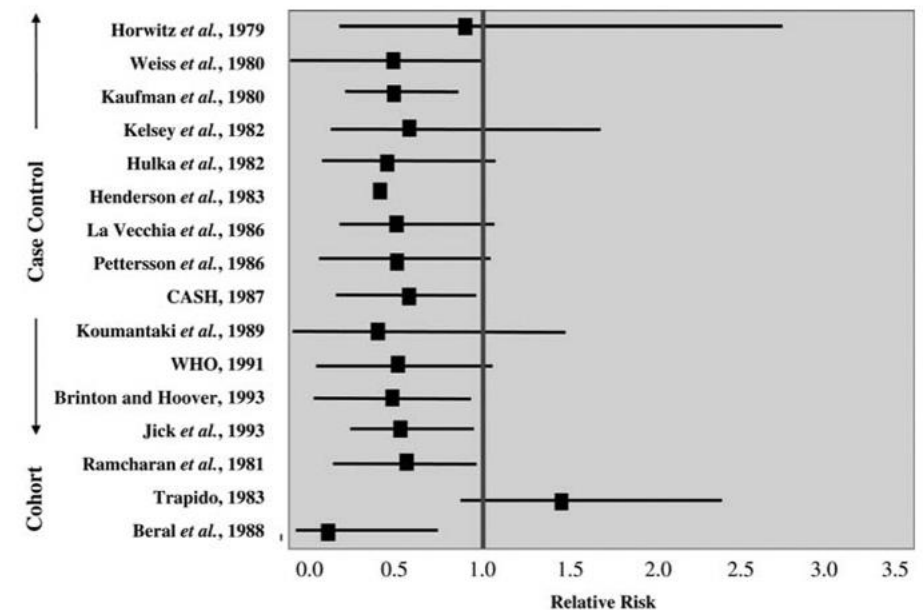


Figure 1 Effect of OC use on risk of endometrial cancer (adapted from Grimes and Economy, 1995).

CANCRO AL SENO

A livello mondiale il tasso di natalità è risultato significativamente correlato all'incidenza

PIL, urbanizzazione o sovrappeso non significativamente associati al rischio di cancro al seno se incidenza normalizzata sul tasso di natalità.

Il rischio di cancro al seno aumentava di un fattore di 1,050 ($p < 0,0001$) per ogni anno di età inferiore al menarca e per ogni anno di età superiore alla menopausa.

Le donne in premenopausa hanno un rischio maggiore di cancro al seno rispetto alle donne in menopausa della stessa età.

Decreasing Birth Rate Determining Worldwide Incidence and Regional Variation of Female Breast Cancer

2018

Wenpeng You^{1*}, Ian Symonds¹, Frank J. Rühli², Maciej Henneberg^{1,2}

¹Adelaide Medical School, The University of Adelaide, Adelaide, Australia

²Institute of Evolutionary Medicine, University of Zurich, Zürich, Switzerland

Email: *Wenpeng.you@adelaide.edu.au

Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies

2012

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*

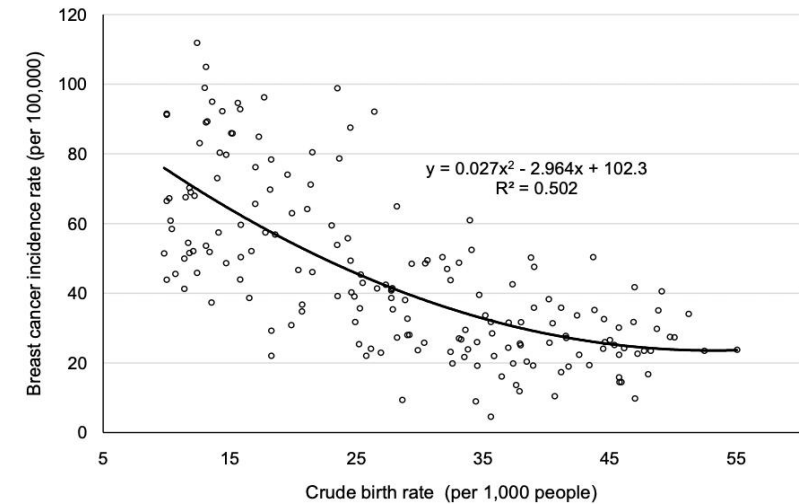
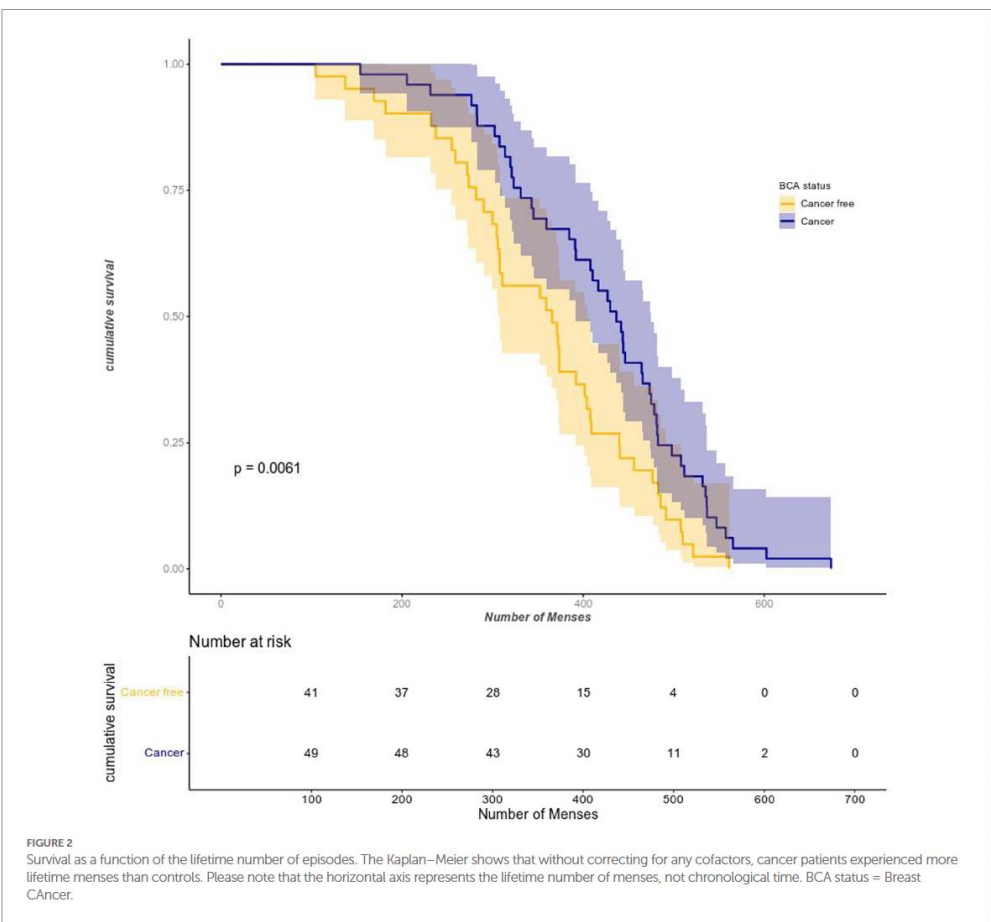
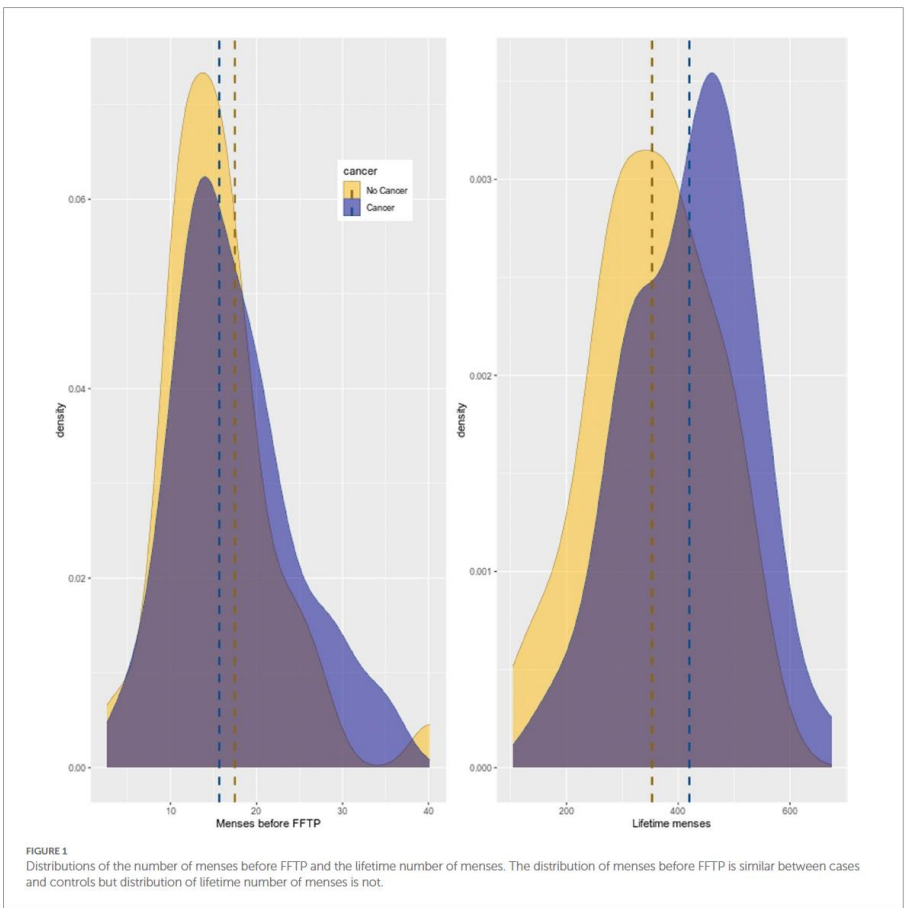


Figure 1. The relationship between birth rate and breast cancer incidence rate.

CANCRO AL SENO

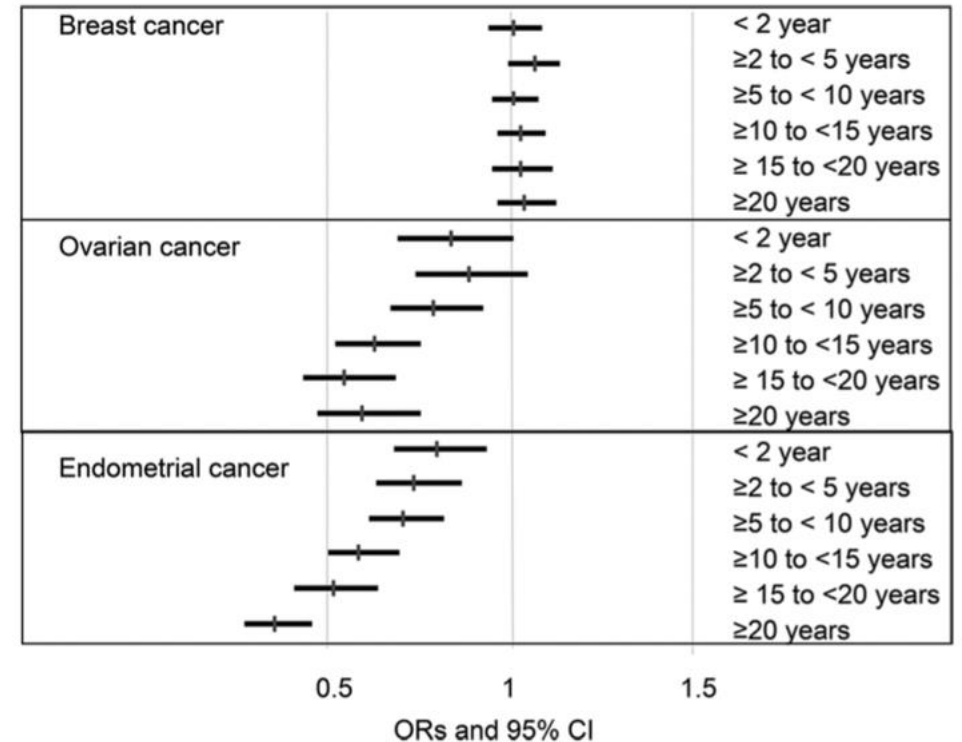


CANCRO AL SENO E COC

Rischio più elevato nelle ex utilizzatrici immediatamente dopo la cessazione dell'uso di OC (≤ 2 anni) (HR = 1,55)

L'associazione protettiva per il cancro ovarico e endometriale rimaneva significativa fino a 35 anni dopo l'ultimo uso di contraccettivi orali

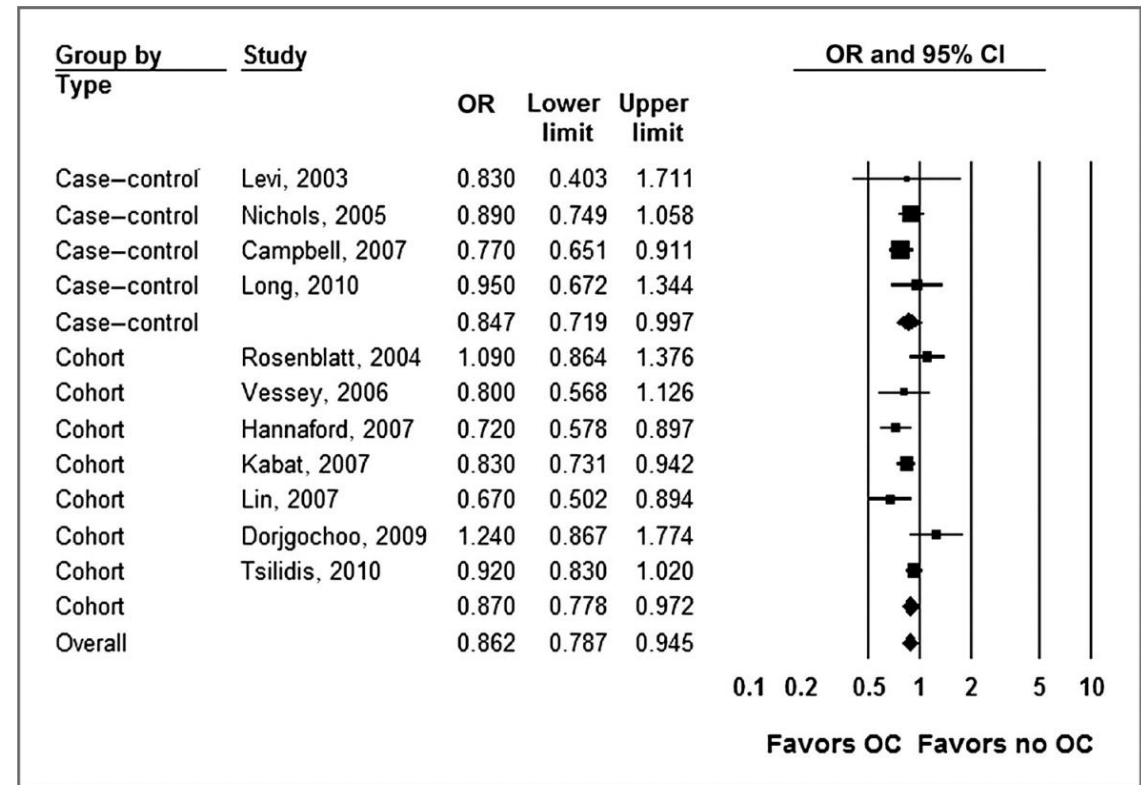
BRCA mutate: l'aumento del rischio di tumore al seno è fortemente controbilanciato dai benefici in termini di protezione del tumore ovarico (trade off)



CANCRO DEL COLON

Diminuzione del rischio di tumori del colon-retto tra le donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali rispetto a quelle che non li hanno mai utilizzati (OR, 0.86; $P < 0.046$).

Figure 4. Forest plot of ever versus never oral contraceptive use and colorectal cancer incidence.



Reproductive History and Endometriosis Among Premenopausal Women

Stacey A. Missmer, ScD, Susan E. Hankinson, ScD, Donna Spiegelman, ScD, Robert L. Barbieri, MD, Susan Malspeis, SM, Walter C. Willett, MD, DrPH, and David J. Hunter, MBBS, ScD

Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy

Fabio Parazzini, Monica Ferraroni, Luigi Fedele, Luca Bocciolone, Sabrina Rubessa, Aldo Riccardi

Ridotto rischio di endometriosi nelle multipare rispetto alle nullipare

Maggiore incidenza di endometriosi laparoscopicamente diagnosticata in pazienti con minore età al menarca, cicli più brevi in adolescenza, numero minore di gravidanze e minore durata dell'allattamento

In donne never users: rischio di endometriosi 6 volte maggiore tra le donne nel quartile più alto (>291) di lifetime cycles rispetto al più basso (<174).

Pazienti con ciclo di breve durata (<27 giorni) e flusso lungo (>7 giorni) avevano un rischio più che doppio di endometriosi rispetto alle pazienti con ciclo di maggiore durata e flusso più breve.

Nessun trend temporale nell'incidenza e nella prevalenza nella popolazione generale
Ghiasi et al. (2020)

Patologia maligna
(postmenopausale)

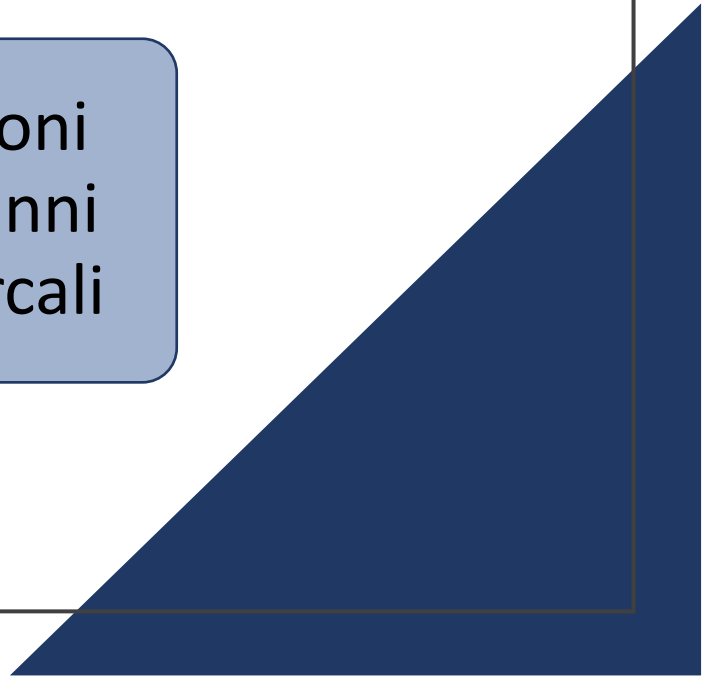


Numero
cumulativo di
mestruazioni
nell'arco della vita

Endometriosi e
adenomiosi
(picco 25 anni)



Mestruazioni
nei primi anni
postmenarcali



I CICLI ANOVULATORI E L'AMENORREA SONO DA CONSIDERARE
LO STATO FISIOLOGICO

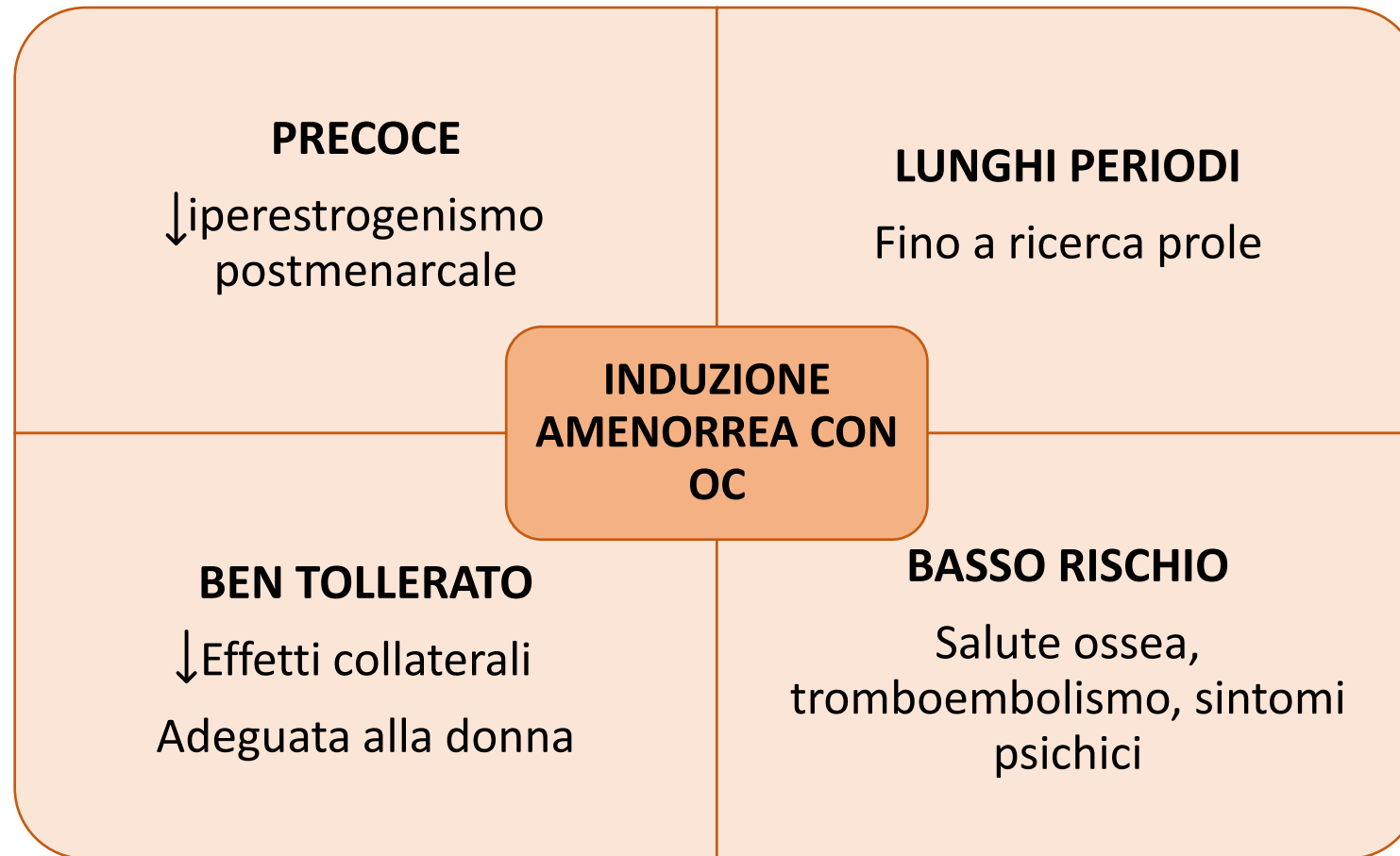
CAMBIAMENTI
SOCIALI E
AMBIENTALI
RAPIDI

MISMATCH

ADATTAMENTO
GENETICO
DARWINIANO
LENTO

Contraccettivi orali:

- Riduzione dell'infiammazione pelvica
- Inibizione dell'ovulazione



OVERALL :
No aumento di
morte per
nessuna causa in
utilizzatrici di OC



Endometriosi

*Grazie per
l'attenzione!*



The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention

Paolo Vercellini^{1,2,*}, Piergiorgio Crosignani¹, Edgardo Somigliana^{1,2}, Paola Viganò^{2,3}, Laura Buggio¹, Giorgio Bolis¹, and Luigi Fedele¹

¹Clinica Ostetrica e Ginecologica, Istituto 'Luigi Mangiagalli', Università Statale di Milano, Fondazione IRCCS 'Ca' Granda—Ospedale Maggiore Policlinico, Via Commenda, 12, 20122 Milan, Italy ²Center for Research in Obstetrics and Gynaecology (C.R.O.G.), Milan, Italy ³Division of Gynaecology, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

Effetto protettivo nello sviluppo di cancro dell'ovaio della
legatura delle tube e dell'isterectomia senza ovariectomia

Ruolo centrale del reflusso transtubarico

Ferro come fattore cancerogeno

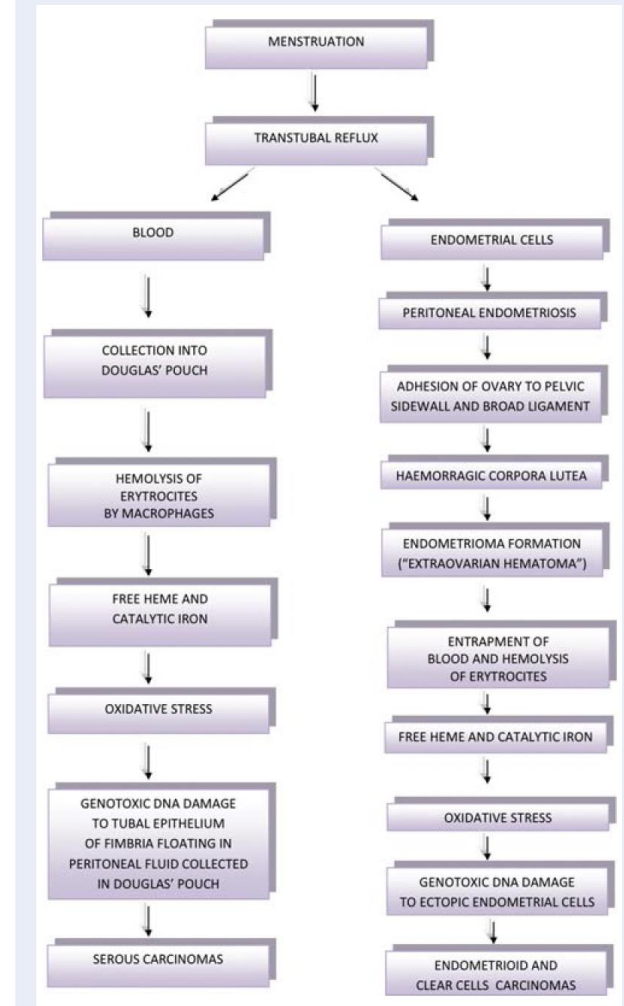


Figure 1 Flow diagram showing the hypothesized steps of the unifying 'incessant menstruation' hypothesis as a carcinogenic model for serous, endometrioid and clear cell ovarian tumours.

Salpingectomia bilaterale nelle donne non desiderose di prole dovrebbe essere consigliata quando si pianifica un intervento chirurgico per indicazioni indipendenti.