

Cancro dell'endometrio: i fattori di rischio fra le donne giovani

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:

Peeri NC, Bertrand KA, Na R, De Vivo I, Setiawan VW, et Al.

Understanding risk factors for endometrial cancer in young women

J Natl Cancer Inst. 2025 Jan 1;117(1):76-88. doi: 10.1093/jnci/djae210. PMID: 39235934; PMCID: PMC11717423

Questo studio epidemiologico, curato dalla American Cancer Society e pubblicato nel 2025 sul Journal of the National Cancer Institute, affronta il preoccupante incremento delle diagnosi di tumore dell'endometrio tra le donne con meno di 50 anni. Tradizionalmente, le linee guida cliniche raccomandano ai medici di informare la popolazione femminile sui rischi di questa neoplasia solo al raggiungimento della menopausa. Tuttavia, l'attuale andamento dei dati indica che la crescita dell'incidenza è più rapida proprio nella fascia giovanile, suggerendo la necessità di anticipare i tempi dell'educazione sanitaria. Poiché il carcinoma endometriale a esordio precoce rimane attualmente un evento relativamente raro, studiarlo in modo statisticamente significativo all'interno di singole popolazioni ha sempre rappresentato una sfida metodologica. L'obiettivo di questa estesa ricerca è stato quindi quello di raccogliere dati definitivi su scala globale per comprendere se i fattori di rischio tradizionali siano rilevanti anche per le donne più giovani.

Metodologia della ricerca

I ricercatori hanno raccolto e confrontato i dati di 25 studi clinici (sia prospettici di coorte che caso-controllo) afferenti all'Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2), un consorzio internazionale di ricerca scientifica supportato dal National Cancer Institute statunitense (NCI). La casistica complessiva ha compreso un campione di 13.846 pazienti colpite da tumore e 30.569 soggetti sani di controllo. All'interno del gruppo delle pazienti, 1.639 donne avevano un'età inferiore ai 50 anni al momento della diagnosi.

Lo studio ha esaminato in modo approfondito l'impatto di **6 potenziali fattori chiave di rischio:**

l'indice di massa corporea (BMI);
l'età al menarca;
la parità (numero di gravidanze portate a termine con nascite vitali);
l'uso pregresso o in corso di contraccettivi orali;
l'abitudine al fumo;
la presenza di diabete.

Per valutare l'effetto cumulativo e sinergico di queste variabili, è stato inoltre calcolato un punteggio di rischio combinato non ponderato da 0 a 6.

Analisi dei fattori di rischio e differenze per età

Il dato principale emerso dall'analisi indica che le donne giovani e quelle più anziane condividono

essenzialmente gli stessi fattori di rischio epidemiologici, confermando che i meccanismi ormonali e metabolici alla base della patologia rimangono i medesimi a prescindere dall'età. Ecco gli elementi emersi per ciascun fattore esaminato:

indice di massa corporea (BMI): si conferma essere il fattore di rischio più potente in assoluto per entrambe le fasce d'età. Le donne sotto i 50 anni con obesità grave (BMI pari o superiore a 35) mostrano un rischio di ammalarsi di oltre cinque volte superiore rispetto alle coetanee con un peso corporeo nella norma;

diabete: costituisce un fattore di rischio significativo per l'intera popolazione femminile, ma mostra un'associazione notevolmente più forte e pronunciata proprio nelle donne sotto i 50 anni, nelle quali il rischio risulta raddoppiato rispetto ai controlli sani;

parità: la gravidanza esercita un chiaro effetto protettivo nei confronti del tumore endometriale. Il beneficio aumenta progressivamente con il numero dei figli nati vivi, rivelandosi significativamente più marcato nella coorte delle donne giovani rispetto a quella delle ultracinquantenni;

contraccezione orale: l'aver assunto la pillola anticoncezionale correla con una riduzione stabile del rischio, sovrapponibile nelle due fasce d'età, confermando la persistenza a lungo termine dell'effetto protettivo;

età al menarca: un menarca tardivo (a 15 anni o più) riduce il rischio di sviluppare il tumore rispetto a un esordio mestruale precoce (prima degli 11 anni), con un andamento protettivo analogo sia nelle giovani sia nelle adulte;

fumo di sigaretta: è l'unico elemento di forte (ma paradossale) eterogeneità tra i due gruppi. Essere fumatrici si associa a un rischio ridotto fra le donne dai 50 anni in su, mentre non presenta alcuna correlazione "protettiva" o comunque statisticamente rilevante nella coorte delle giovani.

Il paradosso del fumo: cosa dicono i dati e la spiegazione biologica

L'apparente azione protettiva del fumo nelle donne over 50 è un classico paradosso epidemiologico: il dato statistico è reale, ma il meccanismo biologico che lo genera non è affatto virtuoso, bensì è il risultato di un avvelenamento cronico dell'organismo.

Il tumore dell'endometrio (in particolare il tipo I, il più comune) è una neoplasia ormono-dipendente: è infatti alimentato dagli estrogeni quando essi non siano adeguatamente bilanciati dal progesterone ("iperestrogenismo relativo").

Il fumo di sigaretta riduce il rischio unicamente perché agisce come un potente interruttore endocrino distruttivo, riducendo i livelli di estrogeni in tre modi:

accelerazione del metabolismo ormonale: le tossine del fumo stimolano gli enzimi del fegato a degradare e metabolizzare gli estrogeni circolanti molto più rapidamente del normale, riducendo il tempo in cui possono stimolare i tessuti uterini;

tossicità ovarica diretta: il fumo è tossico per i follicoli ovarici. Questo danno cronico induce un'ipofunzionalità delle ovaie e anticipa la menopausa naturale di 1-2 anni. E una menopausa precoce significa un'interruzione anticipata dell'esposizione ormonale della donna nel corso della vita;

impatto sul peso corporeo: la nicotina altera parzialmente il senso di sazietà e il metabolismo, portando storicamente le fumatrici accanite ad avere un peso corporeo leggermente inferiore rispetto a quello che avrebbero se non fumassero (anche se l'obesità resta il fattore di rischio principale).
Ragionando in termini di rischio complessivo, emergono tre concetti chiave:

quella del fumo è una "protezione" da avvelenamento: il fumo non cura né protegge attivamente l'utero. Semplicemente, danneggia le ovaie a tal punto da spegnere la produzione ormonale. E' l'equivalente biologico di disinfestare una casa dai ratti dandole fuoco: i topi

certamente scompaiono, ma la casa è distrutta;

il bilancio oncologico è ampiamente in perdita: la leggera riduzione del rischio di un singolo tumore (quello dell'endometrio) viene letteralmente polverizzata dall'aumento drammatico del rischio di patologie infinitamente più frequenti e letali. Il fumo è infatti un cancerogeno di classe 1 che aumenta esponenzialmente il rischio di cancro al polmone, alla vescica, alla cervice uterina, oltre a causare infarti, ictus e broncopneumopatia cronica ostruttiva;

il ruolo dell'epidemiologia: la statistica fotografa un meccanismo (meno estrogeni = meno tumori ormono-dipendenti), ma la clinica stabilisce che il prezzo biologico pagato per ottenere quel "beneficio" attraverso il fumo è inaccettabile e letale su tutti gli altri fronti della salute femminile.

Impatto sulla popolazione e punteggio combinato

La combinazione di più variabili amplifica la probabilità di sviluppare la neoplasia, offrendo dati di notevole rilevanza per le strategie di prevenzione clinica e di salute pubblica:

il punteggio di rischio combinato dimostra che la presenza simultanea di almeno 4 fattori di rischio determina un incremento delle probabilità di ammalarsi di quasi nove volte nelle donne giovani, a fronte di un aumento di circa quattro volte osservato nelle donne più anziane;

la **frazione attribuibile di popolazione (PAF)** indica che ben il 59,1% dei casi di tumore all'endometrio tra le donne sotto i 50 anni e il 55,6% tra le over 50 sono direttamente riconducibili all'insieme dei 6 fattori esaminati;

il **peso corporeo (BMI** uguale o superiore a 25) gioca da solo un ruolo preponderante, essendo responsabile di circa un terzo delle diagnosi complessive in entrambe le fasce d'età (33,0% per le giovani e 31,2% per le donne adulte).

Conclusioni e prospettive di prevenzione

Sebbene alcune biologiche suggeriscano che il carcinoma dell'endometrio a esordio precoce possa presentare caratteristiche genomiche peculiari, questo studio epidemiologico segnala una sostanziale uniformità nei fattori di rischio clinici. Poiché la maggior parte dei fattori determinanti – in primis obesità e diabete – è di natura modificabile, i dati mettono in luce un'importante opportunità di intervento clinico e preventivo. Implementare strategie educative precoci, incentrate sul mantenimento del peso forma e sul controllo metabolico fin dalle prime fasi della vita adulta, costituisce uno strumento fondamentale per arginare la diffusione di questa neoplasia e tutelare la salute generale delle donne.