

## PROBLEMATICHE ENDOCRINOLOGICHE IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

### PREMESSE

Le neoplasie più frequenti del sesso femminile sono quelle conseguenti all'azione di diversi ormoni, all'assunzione di sostanze con effetto interferente sul sistema endocrino o all'assunzione di terapie ormonali.

Le finalità del corso sono state quelle di acquisire conoscenze teoriche e aggiornamenti in campo ginecologico/oncologico/endocrinologico.

### ORIGINE DEI TUMORI ORMONO-SENSIBILI E MECCANISMI ENDOCRINO-METABOLICI

De Martino M.U.<sup>1,2</sup>, Fabbri A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DPT di Scienze Farmaceutiche, Università di Salerno

<sup>2</sup>Cattedra di Endocrinologia, Università di Roma Tor Vergata - UOC Endocrinologia, Ospedale CTO - Alesini

Il ruolo attribuito agli ormoni nell'induzione e nella crescita di neoplasie sta diventando sempre più importante e diviene sempre più chiara la loro influenza sulle alterazioni cellulari e molecolari sottese alla tumorigenesi. Gli ormoni possono intervenire nei processi neoplastici agendo come unico agente eziologico o in combinazione con agenti fisici (ad esempio radiazioni ionizzanti), chimici o virali. Gli ormoni possono essere coinvolti nell'effetto di promozione del tumore, nell'alterazione del sistema immunitario, nell'attivazione di virus o nell'alterazione della velocità metabolica che attiva la carcinogenesi. Il concetto che un dato ormone agisca specificatamente su un organo o su un tessuto bersaglio è in qualche modo fuorviante, perché **gran parte degli organi e tessuti sono differenzialmente sensibili agli ormoni**, che agiscono da soli o in concerto o in opposizione con altri ormoni.

Le caratteristiche generali della carcinogenesi ormonale sono:

- a) il tessuto e la specie-specificità;
- b) il lungo periodo di induzione;
- c) l'esposizione sostenuta e prolungata;
- d) la proliferazione cellulare.

Gli **estrogeni** giocano una funzione chiave nella crescita e differenziazione di molti organi e tessuti bersaglio. Il "signaling" degli estrogeni è mediato da 2 recettori nucleari, ER $\alpha$  ed ER $\beta$ , che funzionano sia come trasduttori del segnale sia come fattori di trascrizione per modulare l'espressione di geni bersaglio. I meccanismi carcinogenetici indotti dagli estrogeni consistono essenzialmente nella loro stessa trasformazione in metaboliti genotossici e mutageni e sulla loro capacità di stimolare la crescita tissutale. Gli estrogeni possono agire da iniziatori mutageni, inducendo la trasformazione neoplastica e incrementando la velocità di proliferazione cellulare; la velocità di divisione cellulare riduce il tempo di riparazione del DNA. Aumentando la rapidità di mitosi e propagando quindi le mutazioni già presenti, gli estrogeni possono anche facilitare la promozione del tumore. I metaboliti dell'estradiolo possono essere direttamente mutageni attraverso la via enzimatica del citocromo P450-1B1; questo citocromo catalizza il metabolismo ossidativo dell'estradiolo principalmente a 4-idrossi-catecol-estradiolo, che è successiva-

mente metabolizzato a 3,4-estradiol-quinone. Quest'ultimo prodotto, altamente reattivo, si lega covalentemente alle molecole di guanina o adenina nell'elica del DNA e forma dei complessi instabili, che inducono la depurinazione e le mutazioni, sia in vivo che in vitro. La crescita e la progressione del carcinoma mammario possono essere influenzate dagli estrogeni, così come anche dall'azione di alcuni fattori di crescita, in particolare dal complesso insulina/IGFs.

Le **IGFs** sono fattori di crescita ad attività insulino-simile, che giocano un ruolo critico nella proliferazione e nella differenziazione delle cellule di carcinoma mammario. Recenti studi hanno dimostrato che il recettore per gli estrogeni ER $\alpha$  interagisce in maniera cooperativa con le vie di segnale di questi fattori di crescita nel carcinoma mammario ed in tutti i tumori che esprimono ER $\alpha$ . Il meccanismo di comunicazione tra ER $\alpha$  ed il sistema delle IGFs include sia l'attivazione ligando-dipendente di ER $\alpha$  da parte dell'IGF-1, che la regolazione del sistema dell'IGF-1 da parte di ER $\alpha$ .

Queste recenti acquisizioni inducono a speculare sulla possibilità che diete ipercaloriche e ricche in proteine animali, l'obesità e l'insulino-resistenza, condizioni cliniche caratterizzate da un aumento dell'IGF-1 circolante e degli estrogeni, per conversione aromatasica nel tessuto adiposo, possano essere importanti fattori causali di sviluppo dei tumori estrogeno-responsivi, in particolar modo del carcinoma mammario.

## MECCANISMI DI PREVENZIONE DELLE NEOPLASIE ORMONO-SENSIBILI

**Moretti C., Guccione L.**

Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Endocrinologia Diabetologia e Malattie Metaboliche, Università di Roma Tor Vergata, Sezione di Endocrinologia della Riproduzione, Ospedale "San Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

I principali **fattori di rischio** delle neoplasie ormono-sensibili in oncologia ginecologica sono quelli riproduttivi, ambientali, genetici, la somministrazione di sostanze ormonali esogene e fattori ginecologici.

A differenza di molti altri carcinomi, come quello della mammella, della cervice o del colon, per il **carcinoma epiteliale dell'ovaio** non c'è alcuna fase pre-maligna clinicamente identificabile e dunque ne è estremamente difficile l'identificazione precoce. Esso rappresenta in termini di frequenza il secondo tumore maligno più comune nelle donne, ed è la prima causa di decesso in coloro che sviluppano una neoplasia maligna ginecologica. Nella popolazione generale il rischio di sviluppare un tumore ovarico è dell'1.7%, mentre il tasso di incidenza è di 13.5 ogni 100.000 donne/anno. Nel momento in cui viene identificata una massa pelvica, il rischio complessivo di malignità identificata in pre- e post- menopausa è rispettivamente del 6-11% e del 29-35%. Il 90% dei tumori ovarici primitivi deriva da una trasformazione maligna dell'epitelio della superficie ovarica, contiguo con il mesotelio peritoneale. I rimanenti hanno origine da altri tipi cellulari (tumori delle cellule germinali, tumori stromali e dei cordoni sessuali e tumori a cellule miste). Anche se le teorie che identificano "fattori causali" del carcinoma dell'ovaio continuano ad evolvere, la patogenesi rimane poco chiara. Sono considerate oggi quattro

### **ipotesi eziopatogenetiche:**

1. la teoria delle frequenti ovulazioni;
2. l'ipotesi delle gonadotropine ipofisarie;
3. l'ipotesi androgeni/progesterone;
4. l'ipotesi infiammatoria.

A queste si può aggiungere l'ipotesi stromale, secondo la quale per un deficit di apoptosi delle cellule della granulosa e della teca dopo l'ovulazione, queste cellule continuano a produrre ormoni steroidei, favorendo la formazione del carcinoma.

Le principali condizioni di rischio ginecologico sono rappresentate da **endometriosi** e malattia infiammatoria pelvica. La biosintesi steroidea ed il metabolismo nelle lesioni endometriose producono effetti su fattori dell'infiammazione e crescita cellulare. Gli impianti endometriosi e le relative cellule stromali presentano tutti gli enzimi necessari per la biosintesi de novo degli steroidi, tra cui la proteina di regolazione acuta (StAR), l'aromatasi P450 e la 17beta-HSD tipo 1. I principali marcatori sierici di endometriosi sono rappresentati da CA125, IL-6, monocyte chemoattractant protein-1 e interferon-gamma. Sconosciuto è il meccanismo biologico attraverso il quale la **terapia contraccettiva orale** riduce il rischio di carcinoma epiteliale ovarico. Sono stati condotti diversi studi per dimostrare l'effetto della preparazione estroprogestinica (EP) sulla carcinogenesi ovarica. La terapia sostitutiva estrogenica nella menopausa può essere associata ad incremento di rischio di carcinoma ovarico se protratta nel tempo, rischio che svanisce con l'interruzione. Inoltre, non si osserva un incremento di rischio in caso di terapia sostitutiva combinata EP anche se questa è assunta per molto tempo.

Tra i **fattori ambientali** bisogna ricordare l'uso assiduo del talco e l'abitudine a fumo, alcol e caffeina. Infine i chemical disruptors: l'esposizione agli estrogeni durante l'intera vita della donna, incluso il periodo di vita intrauterina, rappresenta un fattore di rischio di sviluppo del carcinoma mammario.

Per quanto concerne le prospettive future nella prevenzione delle neoplasie ormonosensibili, grandi speranze sono affidate allo sviluppo della proteomica.

## LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

Toscano V.

Endocrinologia e Malattie Metaboliche, II Facoltà di medicina e Chirurgia, Università di Roma "Sapienza"

La Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è sicuramente la più frequente endocrinopatia dell'età riproduttiva.

La **diagnosi** di PCOS si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti sintomi:

- oligo-anovulazione;
- iperandrogenismo (segni clinici o laboratoristici);
- ovaio policistico (esame ecografico).

L'assetto endocrino di queste pazienti è caratterizzato principalmente dall'iperandrogenismo e dall'insulino-resistenza. Il **difetto metabolico** è riferibile ad una ridotta funzionalità del recettore insulinico, sostenuta anche questa da una iperfosforilazione dei residui serinici del recettore. Le conseguenze metaboliche di tali meccanismi sono responsabili del diabete tipo 2, mentre i principali fattori di rischio coinvolti sono l'insulino-resistenza e un'inadeguata funzione delle beta-cellule pancreatiche. L'obesità è una condizione frequente nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico. Le cellule del loro organismo sono resistenti all'azione dell'insulina: non riescono ad utilizzare gli zuccheri contenuti nel sangue, che vengono quindi immagazzinati sotto forma di grasso. Le pazienti con PCOS hanno anche un **rischio cardiovascolare** più elevato rispetto alla

popolazione di controllo. L'ipertensione è infrequente in soggetti PCOS giovani, ma la sua prevalenza aumenta con l'approssimarsi del periodo perimenopausale. I fattori di rischio cardiovascolare identificabili nella sindrome dell'ovaio policistico sono:

- aumento dell'indice di massa corporea;
- aumento dell'insulina;
- diminuzione dell'HDL;
- aumento dell'LDL;
- aumento del rapporto vita/fianchi;
- aumento dei trigliceridi;
- aumento del colesterolo totale;
- aumento della pressione sistolica.

Le donne con PCOS possono presentare una **sindrome metabolica**, definita dalla presenza di 3 o più delle seguenti condizioni: obesità, insulino-resistenza, diabete o IGT, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, ridotti livelli di colesterolo HDL, ipertensione.

Le pazienti con PCOS non sembrano avere un'aumentata incidenza del tumore della mammella, né di tumori dell'ovaio, almeno per quel che riguarda lo scarso numero di pazienti esaminate. Per le pazienti con PCOS sembra invece particolarmente rilevante il **tumore dell'endometrio**, per il quale è stato evidenziato un aumento del rischio fino a 5 volte. In queste pazienti effetti sono stati individuati fattori di rischio predisponenti per questa forma di neoplasia:

- comparsa precoce del menarca;
- obesità;
- anovulatorietà cronica;
- insulino-resistenza e diabete mellito;
- iperandrogenismo.

Tuttavia, è molto difficile confermare con dati che provengano dall'evidenza, almeno allo stato attuale, questo tipo di affermazioni, vista la scarsa casistica e l'eterogeneità della sindrome.

## **PROBLEMATICHE ENDOCRINOLOGICHE E PSICO-SESSUOLOGICHE IN DONNE ADULTE AFFETTE DA CARENZA ANDROGENICA**

Jannini M.<sup>1</sup>, Di Tommaso S., Lenzi A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinologia, Università dell'Aquila;

<sup>2</sup>Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi "Sapienza" di Roma

L'endocrinologo è chiamato tradizionalmente a fronteggiare nel sesso femminile l'eccesso di androgeni, congenito o acquisito. Assai più controverso, ma anche più nuovo, è il tema opposto, quello del deficit androgenico femminile e della conseguente terapia. Il problema centrale del trattamento con androgeni delle disfunzioni sessuali femminili, con particolare riferimento, ma non solo, al disturbo da desiderio sessuale ipoattivo, non è già sull'efficacia del testosterone stesso (sono numerosi, ben condotti e convincenti gli studi che lo confermano), quanto la sostanziale difficoltà, a tutt'oggi, nel documentare la carenza androgenica nella donna.

Secondo recenti stime, circa l'85% delle donne in menopausa manifesta uno o più sintomi, tra i quali vampate, stati depressivi o disturbi del sonno. In un terzo delle donne, questi sintomi della menopausa incidono in maniera significativa sulla qualità di vita. Il tema della **sessualità** è dunque centrale per un approccio adeguato alla donna in **menopausa** e deve essere considerato fondamentale per una **qualità di vita** soddisfacente.

Ciò riveste oggi giorno un'importanza ancora maggiore se si pensa al drastico aumento delle aspettative di vita cui si è assistito nelle ultime decadi, in virtù del quale una donna passa ora in menopausa circa un terzo della vita; si comprende quindi perfettamente la necessità per la donna di vivere al meglio, anche dal punto di vista sessuale-relazionale, un periodo così lungo.

Nelle donne sane i livelli estrogenici si mantengono più o meno stabili sino alla peri-menopausa. I principali cambiamenti ormonali associati al termine della fase riproduttiva sono il drastico calo dei livelli circolanti di estradiolo ( $E_2$ , il principale estrogeno della fase riproduttiva) e un conseguente aumento dei livelli di gonadotropine. Il calo dei livelli di  $E_2$  che si verifica con la menopausa è considerato la causa principale delle vampate, dei cambiamenti di umore, dei disturbi del sonno e della secchezza vaginale, associata a dispareunia: tutti sintomi riportati frequentemente dalle pazienti. Al contrario dell' $E_2$ , i livelli di estrone rimangono pressoché invariati. I livelli di androgeni nella donna sono più alti di quello che è considerato il tipico ormone sessuale femminile, ovvero l' $E_2$ . Dopo la menopausa i livelli di testosterone e degli altri androgeni si dimezzano, con una riduzione ancora più drastica in caso di menopausa chirurgica. Gli **androgeni** rivestono una parte importante per il desiderio sessuale e altre componenti della risposta sessuale femminile, quali eccitazione, orgasmo e soddisfazione sessuale. Tali effetti sono mediati dall'interazione con recettori situati a livello del sistema nervoso centrale, nell'ipotalamo e lungo la via dopaminergica, la riduzione dei cui livelli nella menopausa fisiologica o chirurgica si accompagna a riduzione della funzione sessuale.

La "**sindrome da deficienza/insufficienza androgenica**" è un'entità puramente clinica (tuttora in attesa di un definitivo consenso) che comprende sintomi specifici come riduzione del desiderio sessuale, affaticabilità persistente ed inspiegata, ridotta motivazione e senso di malessere. Una delle principali disfunzioni sessuali femminili è il disturbo associato al calo o alla mancanza del desiderio sessuale (Hypoactive Sexual Desire Disorder - HSDD), che crea nella donna disagio personale e/o difficoltà interpersonali. Esiste una stretta correlazione tra calo del desiderio e altri momenti della funzionalità sessuale femminile, quali eccitazione (lubrificazione), orgasmo e piacere sessuale. Nelle donne con HSDD si riscontrano, infatti, frustrazione, preoccupazione, amarezza, infelicità e disperazione, rispetto alle donne con desiderio sessuale normale. Inoltre, rispetto alle donne con desiderio sessuale normale le donne affette da HSDD manifestano più frequentemente emozioni o atteggiamenti personali negativi, come sentirsi insicure e meno femminili, "fallite" dal punto di vista sessuale con scarsa autostima. Per l'endocrinologo chiamato a prendersi cura del HSDD dovuto a carenza steroidea sono state proposte diverse **strategie terapeutiche**, con differente impatto clinico e diverso livello di evidenza:

- terapia estrogenica (sistemica o locale);
- tibolone;
- DHEA;
- testosterone.

## LA CONTRACCEZIONE ORMONALE COME FATTORE DI RISCHIO ONCOLOGICO

### Primiero F.M.

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Università di Roma "Sapienza"

Nel mai sopito dibattito sui possibili rischi neoplastici legati alla contraccezione ormonale, non di rado caratterizzato da inqualificabili scorribande ideologiche, si sono recentemente inseriti i risultati di due ampi **studi osservazionali**. Il primo, sulla base di oltre 540.000 anni-donna di osservazione, conclude che:

- l'uso regolare dei contraccettivi orali comporta una riduzione significativa del rischio complessivo di ammalare di cancro (rischio relativo RR 0.37; intervallo di confidenza IC 0.5-0.8);
- l'unica neoplasia che mostri un incremento significativo è il carcinoma del collo dell'utero (RR 4.2);
- il carcinoma dell'endometrio e quello dell'ovaio mostrano entrambi una significativa riduzione (RR 0.3 e 0.5 rispettivamente);
- l'uso, anche prolungato, non modifica il rischio di cancro della mammella.

Il secondo studio, con oltre 550.000 anni-donna di osservazione, conclude che:

- l'uso regolare dei contraccettivi orali non si associa ad alcun incremento significativo del rischio per qualsivoglia cancro;
- al contrario, esiste una significativa riduzione del rischio di cancro dell'ovaio e dell'endometrio (RR 0.51 e 0.47 rispettivamente).

Da notare che nessuno dei due studi osservazionali citati riporta un incremento significativo del **cancro della mammella** (RR 1.0 per entrambi). A proposito del tumore al seno, non può non essere citata, perché tuttora di riferimento, quantunque non recentissima, l'imponente meta-analisi condotta su oltre 53.000 casi e 100.000 controlli raccolti in 54 studi epidemiologici. Due le conclusioni sostenute da forte evidenza:

- durante l'assunzione dei contraccettivi orali vi è un piccolo ma significativo incremento del rischio (RR 1.24; IC 95% 1.15-1.33), che, seppur riducendosi progressivamente, persiste nei dieci anni successivi alla sospensione;
- trascorsi i dieci anni, l'incremento del rischio si azzerava (RR 1.01).

Il numero di diagnosi eccedenti è comunque assai ridotto nelle fasce di età a maggiore esposizione (le giovani e le giovanissime), quando minima è l'incidenza della malattia (0.5/10.000 tra i 16 e i 19 anni; 1.5/10.000 tra i 20 e i 24 anni; 4.7/10.000 tra i 25 e i 29 anni), più evidente nella quinta decade (32/10.000 tra i 40 e i 44 anni).

Un altro studio, compiendo un'analisi della sopravvivenza a 15 anni tra le oltre 4000 donne che avevano in precedenza fatto uso di estroprogestinici e le oltre 5500 che non erano state esposte al fattore di rischio, non ha evidenziato differenze significative. Ad analoghe conclusioni giunge un altro studio sulla mortalità.

Per quanto riguarda la particolare categoria di donne con familiarità per cancro della mammella, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nell'ultima edizione dei Criteri di Eleggibilità Medica per l'Uso dei Contraccettivi, non pone controindicazioni all'uso degli estroprogestinici orali. Analogamente, una recentissima meta-analisi riporta che l'uso della pillola non modifica significativamente il rischio in donne con familiarità per la malattia. Non ancora conclusive appaiono le indicazioni relative alle donne portatrici di mutazioni *BRCA-1/2*. Il tema, com'è noto, è di non poca importanza, vista l'azione di chemioprevenzione che la pillola esercita nei confronti del **cancro dell'ovaio**, il cui rischio è pure aumentato in tali donne. Un recente studio internazionale multicentrico, condotto su poco meno di 1600 donne portatrici di una delle due mutazioni per complessivi 65.000 anni-donna di osservazione, ha trovato un rischio relativo cumulativo significativamente aumentato (RR 1.47, IC95% 1.16-1.87), anche se, alla separazione delle due mutazioni, l'incremento del rischio rimaneva significativo nelle sole portatrici di *BRCA-1*.

Il rapporto tra contraccezione ormonale e **carcinoma del collo dell'utero** è stato oggetto di un'esaustiva meta-analisi, promossa dall'OMS, che ha preso in considerazione 28 studi per un totale di oltre 12.500 donne affette da neoplasia cervicale invasiva o in situ. Il rischio relativo di cancro del collo dell'utero risulta, in generale, significativamente aumentato e cresce parallelamente alla durata dell'esposizione agli estrogeni (RR 1.1 fino a 5 anni d'uso; 1.6 per 5-9 anni d'uso; 2.2 per uso > 10 anni); l'incremento del rischio tende a ridursi col trascorrere degli anni dall'ultima assunzione, anche se mancano dati relativi a lunghi periodi di follow-up; i risultati sono in generale gli stessi anche dopo le opportune correzioni per i possibili cofattori, pur mancando studi che ne tengano conto simultaneamente. Un'altra meta-analisi ha valutato i rapporti tra l'adenocarcinoma cervicale e svariati fattori di rischio, tra cui l'esposizione alla contraccezione ormonale. Dopo avere preso in considerazione otto studi, per un totale di 167 casi e oltre 1800 controlli, il rischio è risultato significativamente aumentato per esposizioni superiori ai cinque anni (odds ratio, OR 3.06; IC 1.13-8.29). Gli ormoni steroidei in generale – si ritiene comunemente – e quelli sessuali in particolare, sono in grado di legarsi, all'interno del DNA dell'HPV, a specifici elementi che inibirebbero il gene *p53* e la sua potente azione onco-soppressiva. Sulla base dei dati epidemiologici disponibili, **l'OMS non ritiene debbano essere riviste le raccomandazioni relative all'uso dei contraccettivi orali**: le donne che li assumono debbono sottoporsi – come del resto le altre – allo screening citologico. D'altra parte, la stessa OMS non ritiene necessaria l'esecuzione di un Pap-test (così come dell'esame obiettivo ginecologico) prima della prescrizione della pillola, anche in considerazione del fatto che molte giovani donne potrebbero non accedere alla contraccezione ormonale pur di non sottoporsi ad una visita specialistica per la quale non si sentono preparate.

## LA CONTRACCEZIONE ORMONALE COME FATTORE PREVENTIVO-PROTETTIVO DI NEOPLASIE

Piccione E.<sup>1</sup>, Emidi E.<sup>2</sup>, Di Pietro C.<sup>2</sup>, Sarta S.<sup>1</sup>, Patrizi L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Fondazione PTV-Policlinico Tor Vergata

<sup>2</sup>U.O.C. di Ginecologia e Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Numerosi studi epidemiologici retrospettivi e prospettici indicano come l'uso degli estrogeni (EP) sia associato ad effetti preventivi-protettivi nei confronti di alcune condizioni patologiche. Tra questi effetti, assumono particolare importanza quelli preventivi-protettivi sulle patologie tumorali maligne, sia dell'apparato genitale (ovaio ed endometrio) che extra-genitali (colon-retto). A riguardo, va detto che la maggior parte degli studi presenti in letteratura fa riferimento all'utilizzo di EP oramai in disuso, in quanto di elevato dosaggio, mentre ancora limitate sono le osservazioni circa il minore rischio di tumori ovarici ed endometriali associato all'uso di EP a più basso contenuto steroideo.

**EP e Tumori Ovarici.** È dimostrato un effetto preventivo-protettivo da parte degli EP in ugual misura nei confronti dei quattro principali sottotipi istologici del tumore epiteliale ovarico (sieroso, endometrioidico, mucinoso, a cellule chiare). La riduzione del rischio è già del 40% dopo 3-6 mesi d'uso degli EP, aumenta progressivamente, raggiungendo l'80% a dieci anni e persiste per almeno altri quindici anni dopo la sospensione degli EP. Gli EP ad elevata potenza progestinica sembrano associati ad una maggiore riduzione del rischio di tumore ovarico. L'effetto preventivo-protettivo degli EP sul tumore ovarico

è in rapporto sia alla soppressione dell'ovulazione che all'induzione dell'apoptosi delle cellule epiteliali della superficie ovarica. È riportata una riduzione del rischio del 50% **anche nella popolazione ad alto rischio** (positività per *BRCA-1* e *BRCA-2*) utilizzatrice di EP. Il rischio di tumore ovarico associato all'uso di EP contenenti i più nuovi progestinici, le formulazioni trifasiche o gli EP a dosaggio più basso (20 µg di etinil-estradiolo) non è stato ancora chiaramente definito, ma sembra essere simile.

**EP e Tumori Endometriali.** Gli EP di tipo combinato svolgono un effetto preventivo-protettivo nei confronti dei tumori endometriali a comparsa **prima dei 60 anni**; resta da stabilire se una certa prevenzione-protezione si mantenga durante il periodo post-menopausale. La prevenzione-protezione degli EP è parimenti presente nei confronti di tutti e tre i maggiori istotipi di tumore endometriale (adenocarcinoma, adenocantoma, adenosquamoso). La riduzione del rischio di tumore endometriale sarebbe tanto maggiore quanto più a lungo sono stati assunti gli EP; tale beneficio si riduce lentamente venti anni dopo la sospensione degli EP. La prevenzione-protezione degli EP nei confronti dei tumori endometriali è in relazione alla presenza del progestinico che esplica azione anti-mitotica (atrofia endometriale), anti-aromatasi (ridotta produzione endometriale di estrogeni) e anti-prostaglandinica (effetto anti-infiammatorio). Anche se l'effetto preventivo-protettivo degli EP sui tumori endometriali è documentato per gli EP a elevato dosaggio ormonale, anche gli EP a più basso dosaggio (30-35 µg di etinil-estradiolo) esplicherebbero un'azione simile.

**EP e Tumori del Colon-Retto.** È riportata una riduzione del rischio di questo tipo di tumore pari al 40% dopo otto anni di utilizzo degli EP, effetto confermato da evidenze epidemiologiche più recenti. Esisterebbe un rapporto tra età d'inizio di assunzione degli EP e riduzione del rischio di tumore del colon-retto (40% nelle donne con inizio in età < 22 anni, 8% in quelle con inizio in età ≥ 30 anni). Il rischio di sviluppare carcinoma del colon-retto in relazione all'uso di EP è simile nelle donne con o senza una storia familiare di questa neoplasia. L'effetto preventivo-protettivo degli EP si esplicherebbe, da un lato attraverso cambiamenti indotti dagli estrogeni sulla sintesi ed escrezione della bile e sulla riduzione degli acidi biliari, così come sulla riduzione dei livelli circolanti di IGF-1 e della IGF-binding protein-3; dall'altro, attraverso un effetto inibente sulla proliferazione cellulare intestinale come sostenuto da osservazioni sperimentali in vitro.

## PREVENZIONE DELL'AMENORREA IN CORSO DI TRATTAMENTI CHEMIOTERAPICI

Savarese A., Carlini P.

Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" – IRCCS, Roma

Il trattamento chemioterapico del carcinoma mammario, compreso quello adiuvante, è frequentemente associato con amenorrea, che può essere temporanea o permanente, risultante dalla tossicità diretta dei farmaci sulla funzione ovarica. **L'incidenza dell'amenorrea** chemio-indotta **dipende dal tipo di trattamento** utilizzato (rischio maggiore con CMF piuttosto che con schemi contenenti antracicline e taxani) **e dall'età** della paziente: le donne più giovani sono a minor rischio di sviluppo di amenorrea e, qualora la sviluppino, questa è spesso (80% dei casi) reversibile; nelle donne con età > 40 anni l'amenorrea è invece comune e nel 95% dei casi irreversibile. Le donne che continuano a mestruare dopo la chemioterapia sono comunque a **rischio di menopausa precoce**.

L'amenorrea indotta da chemioterapici è caratterizzata, da un punto di vista ormonale, da una diminuzione del livello di estrogeni e progesterone circolanti e da elevati livelli di FSH e LH; tali variazioni sono simili a quelle che si riscontrano nella menopausa fisiologica e determinano gli stessi effetti clinici. I sintomi menopausali tendono però ad essere più accentuati nella menopausa chemio-indotta piuttosto che in quella naturale, a causa del più brusco abbassamento del livello ematico di estrogeni.

Al momento ci sono diverse opzioni disponibili per preservare la fertilità nelle pazienti con cancro della mammella che effettuano un trattamento chemioterapico adiuvante. Poiché l'effetto positivo degli analoghi dell'LHRH sulla conservazione della fertilità è dibattuto, il loro uso nelle pazienti con cancro della mammella dovrebbe essere considerato solo nel contesto di studi clinici controllati (Studio PROMISE, SWOG). Altri metodi di conservazione della fertilità (preservazione degli ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, fecondazione in vitro dopo induzione dell'ovulazione) dovrebbero essere discussi dettagliatamente con la donna per capire se esistono reali risultati positivi in termini riproduttivi ed i rischi potenziali relativi all'uso di queste tecniche.

## LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA COME FATTORE DI RISCHIO

Vici P.

Oncologia Medica B, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" – IRCCS, Roma

Dall'inizio dell'impiego della terapia ormonale sostitutiva estro-progestinica (EP) per i disturbi da menopausa, datato oltre 70 anni fa, le prime segnalazioni, inizialmente sporadiche, quindi più sistematiche, di incremento di incidenza di **cancro della mammella**, risalgono agli anni '80-90.

Nella seconda metà degli anni '90, il **Nurses' Health Study** evidenziò un aumentato rischio sia per la combinazione EP che, in minor misura, per i soli estrogeni; successivamente, nel 1997 uno studio caso-controllo e di coorte su circa 18.000 donne con cancro della mammella e 36.000 casi-controllo ha confermato il rischio, peraltro confinato ad un impiego recente o ancora in corso, chiaramente correlato alla durata del trattamento (RR 1.08 per trattamento  $\leq$  4 anni, RR 1.56 per trattamento  $>$  15 anni), nonché rapidamente ridotto fino a scomparire dopo la sospensione.

La pubblicazione nel 2003 del **Million Women's Study** (MWS), un grosso studio su 1.084.110 donne in screening per carcinoma mammario, seppur con numerosi limiti e "bias" (ascrivibili al fatto che non si trattava di uno studio randomizzato, che le informazioni erano raccolte dalle donne stesse tramite un questionario facoltativo e auto-compilato e quindi con molte imprecisioni soprattutto sul tipo e sulla durata del trattamento, nonché su eventuale precedente uso di terapia ormonale sostitutiva prima dell'ingresso nello studio), ha comunque fornito una serie di informazioni confermantanti in parte quelle già note:

- la correlazione con la durata della terapia sostitutiva (da RR 1.45 per durata  $<$  1 anno, fino a RR 2.31 per durata  $>$  10 anni);
- il maggior rischio per la combinazione estro-progestinica (RR 2.0) e il minor rischio, seppure ancora presente, per i soli estrogeni (RR 1.3) e per il tibolone (RR 1.45);
- l'incremento del rischio per ogni formulazione o regime di somministrazione (orale, transdermico, impianto);
- il rapido azzeramento del rischio dopo sospensione del trattamento.

Globalmente, i dati forniti da questo studio sono probabilmente amplificati in senso peggiorativo rispetto ai precedenti studi osservazionali, poiché è ormai noto che i soli estrogeni non incrementano il rischio di cancro della mammella, e che il RR di 1.45 relativo al tibolone è probabilmente eccessivo, poiché tale farmaco veniva essenzialmente prescritto a donne selezionate, con aumentato rischio di sviluppare un cancro della mammella.

Uno studio maggiormente obiettivo e corretto dal punto di vista metodologico è il **Women's Health Initiative** (WHI), pubblicato nel 2002, che prevedeva 2 studi randomizzati includenti: estrogeno da solo verso placebo in 10.739 donne isterectomizzate (visto il dato ormai noto di incrementato rischio di cancro dell'endometrio con soli estrogeni); estrogeno-progestinici verso placebo in 16.608 donne non isterectomizzate. L'età mediana delle donne arruolate era di 63 anni (range 50-79). Il braccio di combinazione EP è stato prematuramente chiuso nel 2002 per un significativo aumento del rischio di cancro della mammella (hazard ratio HR 1.24), ed il braccio con soli estrogeni è stato chiuso nel 2004, senza evidenza di un aumentato rischio di cancro della mammella ma quasi di un trend "protettivo" (HR 0.77). Anche per il WHI il rischio risulta aumentato in relazione alla durata (diventa significativo dal 4° anno), compare prima in caso di precedente impiego di terapia sostitutiva, scompare rapidamente dopo sospensione. I limiti di tale studio, sebbene molto migliore del WMS dal punto di vista "metodologico", risiedono nel fatto che l'informazione è relativa ad una sola specifica formulazione e dosaggio di terapia sostitutiva (estrogeno equino coniugato e medrossiprogesterone acetato), mentre non si hanno informazioni su altri tipi, e che la popolazione in studio rappresenta un campione leggermente differente, di età mediana più avanzata (63 anni) e con comorbidità maggiori rispetto al MWS.

La pubblicazione del MWS e del WHI all'inizio degli anni 2000 ha comportato un brusco decremento nella prescrizione di terapia ormonale sostitutiva nei paesi occidentali (quantizzabile in -38% in USA e -50% in UK), ed un apparentemente conseguente decremento di incidenza di cancro della mammella (dall'8.8% al 2.6%), prevalentemente in donne dai 50 ai 60 anni, corrispondenti alle "current users". Il maggior decremento è stato in genere, anche se tale dato non è concorde in tutti gli studi, rilevato a carico degli istotipi "lobulari", di basso grado, con recettori ormonali positivi, che sono proprio i tipi di carcinoma mammario maggiormente implicati nel rischio da terapia ormonale sostitutiva. Il decremento di incidenza di cancro mammario inoltre è risultato molto più evidente nella fascia di età corrispondente a quella comunemente interessata all'uso di terapia sostitutiva, e cioè dai 50 ai 70 anni, e prevalentemente nei paesi occidentali, mentre in altre fasce di età e in altri paesi non sono state osservate sostanziali modifiche di incidenza. L'ipotizzabile meccanismo attraverso il quale la terapia ormonale sostitutiva incrementa il rischio è forse solo una crescita accelerata sotto stimolo ormonale di preesistenti piccoli tumori (che forse non sarebbero mai divenuti clinicamente evidenti), piuttosto che un'azione "mutagena" diretta. Tra l'altro i cancri indotti da terapia ormonale sostitutiva sono in genere "meno aggressivi" e con sopravvivenze più prolungate.

Qualche studio ha inoltre valutato il **ruolo del solo progestinico** (ad esempio in donne in perimenopausa), con rilievo di minimo incremento di rischio (RR 1.44) per durata > 4 anni. In alcuni studi, tra i quali lo studio E3N, è stato valutato l'impiego di differenti formulazioni di progestinico, quali il diidrogesterone, un progestinico naturale ritenuto meno rischioso, in combinazione a terapia estrogenica, confermando il vantaggio di tale associazione.

L'impiego di terapia ormonale sostitutiva per la menopausa è stato messo in relazione anche ad **altre neoplasie** oltre al carcinoma della mammella:

- il carcinoma endometriale, correlato alla somministrazione esclusivamente estrogenica, non antagonizzata dall'uso dei progestinici, protratta (aumento del rischio di 10 volte per oltre 10 anni di trattamento), mentre la combinazione non appare incrementare il rischio;
- per quanto concerne il carcinoma ovarico, l'incidenza appare aumentata nelle "current users", incrementata dalla durata di impiego (> 5 anni), leggermente più evidente per i soli estrogeni (RR al massimo 1.55, per durate > 5 anni);
- l'uso di terapia ormonale sostitutiva appare invece "protettivo" per quanto riguarda il carcinoma del colon-retto (RR 0.5-0.7 in vari studi osservazionali).

Complessivamente, l'impiego di terapia ormonale sostitutiva per la menopausa ha subito una notevole riduzione rispetto agli anni '70-'90, in conseguenza dei risultati osservati relativamente all'aumentato rischio soprattutto di carcinoma mammario. L'uso, per breve periodo ed in casi selezionati accuratamente, con attento monitoraggio, potrebbe ancora essere di beneficio per alcune donne, soprattutto in caso di menopausa particolarmente precoce.

## LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE

**Mariani L., Baiocco E., Mancini E.**

SC Ginecologia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" IRCCS - Roma

Negli ultimi decenni si è assistito ad un netto e consolidato miglioramento dell'efficacia delle strategie terapeutiche in campo oncologico. Non v'è dubbio, infatti, che la personalizzazione e razionalizzazione dell'approccio multimodale (chirurgico, chemio-radio-ormonoterapico) hanno delineato strategie terapeutiche associate ad un significativo incremento della sopravvivenza per la maggior parte delle patologie oncologiche. Tuttavia, il prezzo da pagare, a fronte di questi risultati certamente positivi, è spesso molto pesante in termini di qualità di vita. In questo senso la menopausa, come conseguenza del trattamento oncologico, condiziona fortemente la qualità di vita della donna, per le sue implicazioni fisiche, psico-sessuali e relazionali. Una visione moderna e completa della ginecologia oncologica non può non tenere nella massima considerazione questa problematica, anche in relazione alle recenti e conflittuali puntualizzazioni che la letteratura internazionale ha offerto in tema di terapia sostitutiva ormonale (HRT). D'altra parte, è la stessa donna a rivolgersi, con sempre maggior frequenza, al ginecologo, alla ricerca di quei consigli e presidi terapeutici in grado di contrastare il corteo sintomatologico menopausale. Queste premesse rappresentano la giusta cornice per esaminare il ruolo dei **trattamenti sostitutivi dopo cancro della mammella**. Se, a tale proposito, i risultati dei primi studi osservazionali non portavano ad una conclusione certa sulla fattibilità dell'HRT in questo sottogruppo di pazienti, i recenti studi randomizzati ci forniscono, invece, chiare indicazioni sui rischi legati a queste terapie. Entriamo quindi nel dettaglio di questi studi.

Lo **studio HABITS** (Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer-Is It Safe?) è stato il primo randomizzato, a partire dal 1997, a prendere in considerazione una terapia ormonale (con regime combinato-continuo) per le breast cancer survivors. Lo studio è stato interrotto prematuramente, poiché ha evidenziato un aumentato rischio (RR 2.4) di sviluppare nella popolazione trattata un nuovo tumore o una recidiva. Sembrerebbe

infatti che la HRT sia in grado di indurre/promuovere la crescita di micrometastasi nelle pazienti già trattate per neoplasia della mammella. Resta comunque da definire l'impatto che la differente tipologia di HRT somministrata (HRT sequenziale o combinata, scelta del progesterone utilizzato) e l'eventuale uso concomitante di tamoxifene hanno sul rischio di recidiva della neoplasia mammaria.

Lo **studio STOCKHOLM** ha arruolato pazienti da poter unire, in termini di analisi statistica, con lo studio HABITS. In realtà, anche questo studio è stato chiuso anticipatamente come il precedente, evidenziando un rischio aumentato (RR 1.8) di recidiva in corso di HRT nelle pazienti con pregresso carcinoma della mammella. Tuttavia, l'alta percentuale di impiego di tamoxifene e la più bassa percentuale di donne con linfonodi positivi nello studio STOCKHOLM potrebbe essere alla base del più basso rischio di recidiva evidenziato in questo studio rispetto allo studio HABITS. In realtà, nelle sole donne arruolate nello STOCKHOLM si è vista una moderata protezione (RR 0.82).

Il **LIBERATE** (Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints) è uno studio randomizzato in doppio cieco condotto dal luglio 2002 al dicembre 2004, che ha coinvolto 31 Paesi e ha valutato sicurezza ed efficacia del tibolone in pazienti con carcinoma della mammella e sintomi vasomotori. Sono state reclutate donne sottoposte ad intervento chirurgico per carcinoma della mammella confermato istologicamente, con sintomi vasomotori, randomizzate a ricevere tibolone 2.5 mg/die verso placebo. L'endpoint primario era rappresentato dalla recidiva del carcinoma della mammella (compreso l'interessamento della mammella controlaterale). Dopo un periodo medio di follow-up di 3.1 anni, 237 (15.2%) delle 1556 pazienti trattate con tibolone presentavano una recidiva neoplastica vs 165 (10.7%) del gruppo placebo (HR 1.40; IC 95% 1.14-1.70; p=0.001).

Alla luce di questi tre studi clinici randomizzati sembra quindi essere **del tutto esclusa l'ipotesi di terapia sostitutiva in donne affette da carcinoma della mammella**. Viceversa, per quanto riguarda le **altre neoplasie ginecologiche** non esistono risultati in letteratura che mostrano una modificazione della sopravvivenza complessiva e della sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con carcinoma della cervice, della vagina e della vulva. Infine, l'American Society for Reproductive Medicine nel 2007 ha evidenziato che, sebbene la terapia a lungo termine con estrogeni sembrerebbe portare ad un lieve aumento del rischio di recidive di carcinoma dell'ovaio, la terapia a breve termine, nel tentativo di arginare i sintomi menopausali, non avrebbe lo stesso rischio.

## TRATTAMENTO DEI SINTOMI CLIMATERICI DOPO NEOPLASIA ORMONO-SENSIBILE

Angioli R., Hannuna K.Y., Battista C., Terranova C., Cafà E.V., Guzzo F., Damiani P., Sereni M.I., Aloisi A.

Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

L'aumento dell'aspettativa di vita e della sopravvivenza nelle donne con pregressa patologia maligna costituisce un fenomeno attuale, reso possibile dai progressi effettuati nell'ambito diagnostico e dall'applicazione di protocolli terapeutici sempre più innovativi. Tale evoluzione porta in primo piano la questione della qualità della vita in tali pazienti, che frequentemente soffrono di sintomi provocati dalla menopausa fisiologica o iatrogena. Molti ginecologi consigliano di non effettuare una terapia ormonale sostitutiva (HRT), anche se, in realtà, ancora non vi sono evidenze scientifiche sufficienti a provare che le donne con una storia di neoplasia ormono-sensibile non possano farvi ricorso in sicurezza.

Allo stato attuale sono stati effettuati solo pochi studi su pazienti con pregresso carcinoma ovarico trattate con HRT. I dati pubblicati dimostrano come non ci sia in realtà una diminuzione dell'intervallo libero da malattia, in presenza di un sensibile miglioramento della qualità della vita. Analogamente, i tumori maligni della cervice non sembrano essere influenzati dall'utilizzo dell'HRT. Nelle donne con anamnesi positiva per tumore del colon-retto, l'esposizione agli estrogeni sembrerebbe addirittura ridurre il rischio di recidiva di malattia. Le principali paure ed incertezze concernono i tumori maligni dell'endometrio e della mammella. Il carcinoma endometriale, infatti, è la neoplasia estrogeno-dipendente per eccellenza. Le perplessità nell'utilizzo dell'HRT riguardano proprio la paura che gli estrogeni, dopo un'intervento che abbia raggiunto la radicalità oncologica, possano stimolare la crescita di foci occulti di cellule neoplastiche e portare alla recidiva di malattia. In egual misura, una storia di carcinoma della mammella pone una controindicazione assoluta alla terapia estrogenica, in quanto terapia potenzialmente in grado di attivare od accelerare lo sviluppo di micrometastasi occulte e favorire la crescita tumorale secondaria. Per queste ragioni, ed in funzione del comportamento biologico della malattia tumorale, **in donne con una pregressa patologia maligna mammaria o endometriale il ricorso all'HRT è considerato azzardato**, sebbene non vi siano ancora evidenze in letteratura che confermino tale affermazione, laddove diversi studi in merito non sono riusciti a dimostrare un incremento del rischio. In linea di principio si può quindi affermare che è possibile pensare di ricorrere all'HRT a basso dosaggio, per brevi periodi di tempo e preferibilmente nell'ambito di studi clinici controllati, in donne che non rispondano a trattamenti alternativi. È comunque fondamentale informare adeguatamente le pazienti, illustrando i possibili rischi di recidiva, i potenziali benefici e soprattutto la possibilità di ricorrere a terapie alternative.

È noto come i **disturbi vasomotori** costituiscano il principale problema che affligge le donne in perimenopausa. Per ridurre l'entità di tale sintomatologia è possibile ricorrere a diverse sostanze fra cui il tibolone (della categoria degli STEAR, Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator), la cui sicurezza non è ad oggi universalmente accettata, gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (come la venlafaxina o la fluoxetina), gli inibitori selettivi del reuptake della norepinefrina, alcuni anti-epilettici (gabapentin) o anti-ipertensivi (clonidina), che garantiscono un buon controllo delle vampate di calore (37-67% dei casi), hanno effetti collaterali solo marginali e non hanno nessun effetto sulla proliferazione tumorale.

Vi è inoltre un consenso generale sull'efficacia del ricorso ad un sostegno non farmacologico, dato da modifiche dello stile di vita, da una corretta alimentazione e dall'esercizio fisico. Esistono infine composti vegetali a contenuto estrogeno-simile (fitoestrogeni), che contengono un gruppo di sostanze non steroidee ad azione simil-estrogenica, che sono state proposte come "l'alternativa naturale" all'HRT. Questi composti includono gli isoflavoni, contenuti nella soia o nel trifoglio rosso, o i lignani, che risultano essere ampiamente presenti in diversi vegetali.

In conclusione le "hormone-dependent cancer survivors" che soffrono di sintomi climaterici dovrebbero essere supportate ed informate della possibilità di poter **ricorrere a terapie alternative all'HRT**. È inoltre possibile prescrivere l'HRT a pazienti fortemente sintomatiche, ben informate dei rischi anche se, in prima istanza, dovrebbe essere preso in considerazione il ricorso ad una terapia alternativa.

## TERAPIE ONCOLOGICHE E PROTEZIONE DELLA FERTILITÀ

Caserta D.

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Università di Roma "Sapienza", Ospedale S. Andrea

L'infertilità nella donna è una condizione che impedisce di iniziare o di mantenere una gravidanza. In linea generale, si definisce sterilità l'incapacità di concepire dopo un anno di rapporti sessuali regolari non protetti. Tuttavia, questa definizione non si applica sempre ai pazienti con cancro. Il cancro e le sue terapie possono causare infertilità e menopausa precoce. Anche se la citotossicità nel tessuto ovarico è progressiva ed irreversibile, non tutte le terapie per il cancro provocano sterilità, ed è quindi fondamentale conoscere i rischi soggettivi. A seguito del miglioramento della sopravvivenza nelle giovani donne con neoplasie maligne (si calcola che le donne adolescenti sottoposte a chemio/radioterapia negli Stati Uniti sono circa 400.000 ogni anno), è divenuta particolarmente importante la preservazione della futura fertilità. Diviene, pertanto, di enorme importanza **nella valutazione del rischio lo stretto collegamento tra il ginecologo della riproduzione ed il team oncologico.**

Attualmente, le possibilità di preservare la fertilità nelle donne con patologia neoplastica, se si esclude la ripresa fisiologica, sono la fertilizzazione in vitro con conservazione degli embrioni, la crioconservazione o la vetrificazione degli ovociti. Entrambi gli interventi di Procreazione Medicalmente Assistita sono da programmare in relazione all'età della paziente, al desiderio di gravidanza, al tipo di neoplasia nonché di terapia.

Le considerazioni di partenza sono molteplici. Innanzi tutto, oltre a provocare infertilità immediata, i trattamenti per il cancro possono causare la menopausa precoce, cioè prima dei 40 anni. La donna nasce con un numero definito di ovociti e non ne produce di nuovi durante la vita: con la naturale diminuzione della riserva ovocitaria si arriva all'esaurimento e ha inizio la menopausa. I trattamenti anti-tumorali, come la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia oncologica, fortemente demolitiva, possono danneggiare l'apparato riproduttivo e accelerare questo processo fisiologico. Se la terapia danneggia o distrugge l'intera riserva di ovociti, la menopausa si instaura immediatamente dopo la fine del trattamento, rendendo di conseguenza la donna sterile. In linea di massima, maggiore è la dose di chemioterapici e/o di radiazioni, maggiore è il rischio di sviluppare problemi riproduttivi. Un aumento degli indici di apoptosi è stato dimostrato nelle cellule della pregranulosa ed attraverso questo meccanismo si stabilisce la perdita del follicolo primordiale.

La **valutazione della fertilità prima dell'inizio della terapia oncologica** è da considerare fondamentale nel counseling della donna giovane. Le differenze tra i diversi protocolli possono spiegare la diversità dell'esito sulla funzionalità riproduttiva. Il **rischio di infertilità è influenzato da diversi fattori:**

- età al momento della diagnosi o dell'inizio della terapia (inversamente proporzionale alla conservazione della fertilità);
- fertilità prima dell'inizio della terapia;
- tipo e dosaggio della chemioterapia: anche se la combinazione chemioterapica determina insufficienza ovarica nel 34% delle pazienti, alcuni chemioterapici, come gli alchilanti (ciclofosfamide, clorambucile e cisplatino), sono tra i maggiori responsabili di deplezione della riserva ovarica ed il rischio di provocare sterilità può essere non completamente conosciuto per i nuovi agenti chemioterapici;
- posizione e dosaggio della radioterapia: se la radioterapia è diretta all'area pelvica, il danno uterino rende difficile l'annidamento e l'evoluzione della gravidanza;

- sede del tumore: la disfunzione ovarica è presente al termine della terapia nel 15% delle leucemie mieloidi acute, nel 44% dei linfomi non Hodgkin, nel 32% delle malattie di Hodgkin, e nel 50% del cancro della mammella;
- invasività della terapia chirurgica: la chirurgia demolitiva del sistema riproduttivo può causare sterilità a causa della rimozione parziale o totale delle ovaie, dell'utero o della cervice o di altri organi riproduttivi.

La preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche rappresenta una grande speranza per tutte quelle bambine e giovani donne affette da tumore che possono andare incontro a sterilità a causa delle terapie anti-tumorali a cui devono sottoporsi.

La **crioconservazione di tessuto ovarico** è una tecnica di carattere sperimentale che permette il congelamento di un elevato numero di follicoli immaturi, prelevati in laparoscopia tramite l'asportazione di parte dell'ovaio. Nei casi in cui la donna debba sottoporsi a terapie che comportano un alto rischio di distruzione completa delle gonadi, quali radioterapia pelvica e/o chemioterapie ad alte dosi, può essere indicata l'asportazione anche dell'ovaio sano in toto. Dopo la completa remissione della neoplasia, i frammenti di tessuto ovarico vengono scongelati e trapiantati nella donna: dai dati della letteratura la funzione endocrina dell'ovaio trapiantato si riprende nella maggior parte dei casi.

La crioconservazione del tessuto ovarico è indicata anche nelle donne adulte che non possono sottoporsi al recupero con congelamento degli ovociti perchè colpite da tumori ormono-dipendenti; in questi casi, infatti, la stimolazione ormonale necessaria al recupero ovocitario potrebbe aggravare la patologia. Infine, la procedura è indicata anche nelle situazioni in cui l'esecuzione di una stimolazione ovarica non sia compatibile con la necessità di intraprendere in tempi molto ristretti una chemio o una radio-terapia.

Il prelievo del tessuto ovarico prevede un **approccio laparoscopico**. L'endoscopia è una tecnica diagnostica e terapeutica che permette di avere una visione diretta, con l'obiettivo di verificare l'eventuale presenza di alterazioni o lesioni e di effettuare, all'occorrenza, interventi. L'approccio endoscopico in ginecologia è rivoluzionario, perchè offre vantaggi determinanti rispetto alla chirurgia tradizionale: minor invasività, possibilità di esaltare l'immagine con evidenti vantaggi, minor rischio di aderenze, minor perdita ematica, più rapido recupero post-operatorio. Inoltre, l'endoscopia si presta particolarmente ad un approccio chirurgico conservativo finalizzato ad asportare la patologia, preservando l'integrità anatomo-funzionale dell'apparato genitale. Con la terapia conservativa, consentita dalla laparoscopia, e la crioconservazione dei tessuti ovarici da sottoporre successivamente ad autotrapianto, si hanno a disposizione strumenti che permettono la conservazione della fertilità. Una volta superato il rischio di recidiva del tumore, dopo almeno 2-5 anni di follow-up a seconda del tumore di partenza, si può tentare il **reimpianto dei tessuti ovarici congelati**. È chiaro come in questa prospettiva sia determinante l'età della donna al momento della diagnosi della patologia oncologica.

In conclusione, si può dire realisticamente che si tratta certamente di una tecnica più che promettente ma ancora in via di definizione; inoltre, sebbene siano ancora in numero limitato nel mondo, sono da ricordare le gravidanze ottenute in queste pazienti.

## LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLE MALATE ONCOLOGICHE

Gandini L, Lupini C, Lenzi A

Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Policlinico Umberto I, Università di Roma "Sapienza"

I progressi nella diagnosi e nella terapia delle malattie neoplastiche, registrati in particolare negli ultimi anni, hanno consentito la guarigione di un numero sempre maggiore di pazienti o, comunque, un prolungamento significativo della loro sopravvivenza. Se nel passato il problema principale era solo quello di curare la malattia neoplastica, oggi l'obiettivo è anche quello di limitare gli effetti tossici delle terapie anti-neoplastiche per assicurare una migliore qualità di vita. I trattamenti chemio e radioterapici possono causare in una percentuale rilevante delle pazienti oligo/amenorrea transitoria o persistente e, nel lungo periodo, menopausa precoce; tali terapie, inoltre, sono in grado di danneggiare in maniera irreversibile il patrimonio genetico degli ovociti. L'entità del danno al potenziale riproduttivo è variabile e dipende dall'età della paziente, dal tipo di trattamento scelto dagli oncologi e dalla dimensione iniziale della riserva follicolare ovarica.

In particolare, il **danno ovarico indotto dal trattamento radiante** è funzione della dose massima somministrata di radiazioni, e il danno al DNA deriva dalla ionizzazione del materiale genetico per azione diretta o indiretta. Secondo alcuni studi una dose di 2-4 Gy è in grado di determinare la perdita di metà del patrimonio follicolare e una dose comunque < 20 Gy è capace di determinare un danno ovarico irreversibile.

Gli effetti collaterali della **chemioterapia** sulla funzione ovarica dipendono dal tipo di farmaco, dal dosaggio, dalla lunghezza del trattamento e dall'età della paziente. I chemioterapici di vecchia generazione (agenti alchilanti, anti-metaboliti ed alcaloidi della Vinca) sono stati, almeno in parte, sostituiti da nuovi principi attivi come i taxani, ma la loro tossicità è, comunque, legata all'azione sul materiale genetico con conseguente rottura dei singoli filamenti del DNA, blocco del ciclo cellulare in fase S-G2 ed errori di trascrizione, replicazione e codifica.

Una possibile strategia per conservare la fertilità delle pazienti che devono essere sottoposte a terapia anti-neoplastica è la **crioconservazione di frammenti di corticale ovarica** dove sono contenuti gli ovociti. Questa possibilità può essere riservata anche a donne che per patologie autoimmuni devono sottoporsi a trattamenti cronici con farmaci citotossici anche se a bassissime dosi. Le candidate ideali a questo trattamento sono ragazze in età prepubere e donne che necessitano di chemio/radioterapia e/o che non possono sottoporsi a induzione della stimolazione follicolare multipla. Il tessuto ovarico viene prelevato mediante laparoscopia, come frammento biotico (di corticale e/o di follicolo isolato) o come organo intero. Il materiale così prelevato non può essere crioconservato come tale, ma necessita di una processazione necessaria data la notevole complessità dei tipi cellulari implicati (cellule della granulosa, ovociti e cellule stromali). Le **metodologie di congelamento** attualmente disponibili sono due: il congelamento lento/scongelo rapido e la vetrificazione. Numerosi autori hanno utilizzato il primo metodo sulla donna, mentre per quanto riguarda la vetrificazione esistono in letteratura molti lavori su animali ma pochi sulla nostra specie. Le difficoltà metodologiche di crioconservazione del tessuto ovarico non si limitano al congelamento, ma riguardano anche il successivo utilizzo. Il tessuto ovarico conservato dovrebbe essere trapiantato sull'ovaio nativo, sul controlaterale o in tasche peritoneali appositamente create ed in questi casi si parla di trapianto ortotopico. Quando invece il tessuto viene trapiantato in sede diversa rispetto alla cavità addominale ed agli annessi (avambraccio, muscolo retto dell'addome, piano addominale sottocutaneo, area sottocutanea sovrappubica), si

parla di trapianto eterotopico. In caso di **trapianto in sede ortotopica**, la speranza è che il tessuto riacquisti funzionalità, fornendo alla donna una normale ciclicità e consentendole una fecondazione naturale. Il tessuto trapiantato **in sede eterotopica** viene, ovviamente, reintrodotta nell'organismo nel tentativo di recuperare da esso ovociti utili per una fecondazione in vitro.

Nel caso siano stati prelevati follicoli isolati, dopo il loro congelamento questi possono essere posti in colture, anche in questo caso procedendo successivamente con una **fecondazione in vitro**.

Donnez et al. nel 2004 hanno riportato il caso di una gravidanza portata a termine 11 mesi dopo trapianto ortotopico di tessuto ovarico crioconservato. La paziente, come riportato dagli autori, ha recuperato una corretta funzionalità ovarica dopo appena 5 mesi dal reimpianto e ad 11 mesi dallo stesso l'ecografia trans-vaginale ha confermato la presenza di una camera gestazionale intrauterina e successivamente si è avuta una gravidanza a termine. Van Wolff et al nel 2009 hanno raccolto tutti i casi di gravidanze ottenute dopo crioconservazione e successivo autotrapianto di tessuto ovarico in donne successivamente sottoposte a trattamenti citotossici. Gli autori hanno raccolto 9 casi di gravidanze, di cui 6 a termine, successive a trapianto ortotopico. L'altro dato importante emergente dall'analisi dei casi è stato che il tessuto ovarico delle pazienti è stato conservato anche per più di 6 anni prima del reimpianto.

La letteratura riporta anche studi sul trapianto eterotopico. Oktay et al hanno spiegato che, se il trapianto ortotopico permette alle pazienti un concepimento spontaneo, non è decisamente una strada percorribile in caso di donne che hanno subito trattamenti radianti pelvici o con esiti aderenziali addominali importanti, in cui si impone il trapianto eterotopico. Gli autori riportano casi di sviluppo embrionale dopo trapianto eterotopico e addirittura concepimenti spontanei seguiti da gravidanze a termine sempre in seguito a trapianto eterotopico. Se gli studi citati dimostrano un certo grado di ottimismo, la crioconservazione con successivo reimpianto del tessuto ovarico non può essere proposta ad ogni donna prima di iniziare un trattamento genotossico. Von Wolff et al hanno indicato, infatti, delle limitazioni in relazione all'età delle pazienti alla diagnosi, al tipo di malattia neoplastica e ai farmaci anti-neoplastici che verranno somministrati. Tali limiti non solo si riferiscono alla probabilità di successo, ma soprattutto al rischio di metastatizzazione dopo autotrapianto. Per tali motivi gli Autori considerano proponibile la crioconservazione a pazienti di età < 35 anni, affette da linfoma di Hodgkin, sarcoma o cancro al seno, che dovranno essere sottoposte a radiazione della pelvi > 5-10 Gy o a chemioterapia che prevede l'utilizzo di agenti alchilanti come la ciclofosfamide.

In conclusione, la crioconservazione del tessuto ovarico rappresenta ad oggi una possibilità terapeutica per le pazienti affette da patologie oncologiche in grado di indurre sterilità permanente. Tale opzione andrebbe proposta e discussa con le pazienti prima dell'eventuale ciclo radio-chemioterapico.