

Il trattamento ormonale conservativo nelle pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale

Angiolo Gadducci, Roberta Tana, Giulia Zanca

Dipartimento di Medicina della Procreazione, Divisione di Ginecologia e Ostetricia,
Università di Pisa, Via Roma 56, Pisa, 56127, Italia

Introduzione

Il carcinoma endometriale è la neoplasia ginecologica più diffusa nel mondo occidentale, con un picco di incidenza dopo la menopausa (1). Tuttavia il 25 % dei casi di questo tumore insorgono in donne in premenopausa ed il 5% circa in donne di età < 40 anni, che frequentemente hanno una storia di infertilità, obesità ed anovulazione cronica, condizioni associate a prolungata esposizione estrogenica non controbilanciata dal progesterone (2-7). Il carcinoma endometriale in donne giovani di solito ha una prognosi eccellente perché è diagnosticato in stadio iniziale ed ha un elevato grado di differenziazione (2, 4, 8,9). La chirurgia è il trattamento iniziale di questa neoplasia, e l'approccio chirurgico standard consiste nell'isterectomia totale extrafasciale ed annessiectomia bilaterale per via laparotomica con o senza dissezione linfonodale (10,11). La chirurgia per via laparoscopica o robotica sembra rappresentare una nuova modalità di trattamento sicura ed efficace (12-14).

Donne giovani con iperplasia atipica o con carcinoma dell'endometrio, che sono frequentemente nullipare, possono avere un forte desiderio di preservazione della fertilità. I criteri di selezione per un trattamento ormonale conservativo delle pazienti con carcinoma en-

dometriale devono essere molto restrittivi (15-23). La diagnosi istologica deve essere di carcinoma endometriale ben differenziato, e l'esame ecografico e la risonanza magnetica nucleare devono evidenziare una malattia confinata al corpo uterino (assenza di tumore ovarico sincrone, assenza di linfonodi pelvici o para-aortici sospetti) e non infiltrante il miometrio. Molti autori hanno riportato una più alta incidenza di tumore ovarico sincrone in donne di età < 40-45 anni (10-29%) che in donne più anziane (2-5%) (8,24,25), e alcuni (26,27) hanno addirittura suggerito l'uso della laparoscopia per meglio valutare gli annessi e per eseguire un washing peritoneale ed eventualmente una linfadenectomia.

Terapia con progestinici

I progestinici per via orale, e specialmente il medrossiprogesterone acetato (MAP) ed il megestrolo acetato con differenti dosi e schedule di somministrazione, sono gli agenti ormonali più comunemente utilizzati nel trattamento conservativo dell'iperplasia atipica o del carcinoma dell'endometrio, mentre i progestinici intrauterini sono stati impiegati più raramente (9, 15-21). Una recente revisione della letteratura ha analizzato un totale di 133 pazienti con carcinoma endometriale trattate conservativamente (22). Quasi tutte queste

donne hanno ricevuto un progestinico quale prima opzione terapeutica, e metà di esse sono state trattate con medrossiprogesterone acetato alla dose di 200- 600 mg / die per una durata media di circa sei mesi. Il 76% delle pazienti hanno ottenuto una regressione completa, con un tempo medio di risposta di 12 settimane.

Tuttavia il 34% delle donne in risposta completa hanno sviluppato successivamente una recidiva dopo un intervallo medio di 20 mesi. Una forte espressione di recettori per il progesterone [RP] nel tessuto carcinomatoso endometriale correla con un'alta probabilità di risposta alla terapia ormonale (28). La maggior parte delle donne con malattia recidivante sono trattate chirurgicamente al momento della ricaduta (22). Negli ultimi anni sono stati descritti 4 casi di recidiva ad esito infausto (7, 29-31). Molte pazienti trattate conservativamente per iperplasia atipica o carcinoma dell'endometrio hanno successivamente condotto a termine con successo una gravidanza, spesso dopo ricorso a tecnologie di riproduzione assistita. (17, 21, 28, 32-44). Ad esempio, Yamazawa e coll. (28) hanno intrapreso terapie per la fertilità dopo un intervallo libero da malattia di 3 mesi. Delle 8 donne esaminate, 4 (50%) sono rimaste gravide, e, per l'esattezza tre dopo fecondazione in vitro con embryo transfert e una dopo metformina ed inseminazione artificiale con sperma del marito. Tre donne hanno partorito a termine con taglio cesareo, mentre una ha abortito spontaneamente alla ottava settimana. Elizur e coll. (43) hanno eseguito 31

cicli di fecondazione in vitro in 8 pazienti, con una percentuale di fertilizzazione del 58.6%. Sei donne (75%) sono rimaste gravide, e 4 (50%) hanno partorito 6 bambini sani. Minaguchi e coll. (44) hanno riportato che 8 (40%) delle 20 donne in risposta completa al medrossiprogesterone acetato hanno concepito dopo terapie della fertilità, e che una forte espressione tissutale sia del recettore per gli estrogeni [RE] sia del RP correlava significativamente con la probabilità di successo gravidico ($p=0.02$). Mizushita e coll. (33) hanno descritto il caso di una donna di 28 anni trattata conservativamente per carcinoma endometriale e rimasta gravida con clomifene citrato. Dopo il parto a termine sono state trovate cellule atipiche all'esame istologico del materiale endometriale prelevato con curettage. L'isterectomia eseguita dopo sei mesi ha rivelato la presenza di un piccolo focolaio di carcinoma endometriode di grado 1 intramucoso.

In conclusione, il trattamento conservativo della fertilità rappresenta un'opzione realistica per pazienti giovani con iperplasia atipica o carcinoma endometriale accuratamente selezionate, anche se non vi è accordo unanime per quanto riguarda l'agente ormonale da utilizzare, il dosaggio, la durata di somministrazione ed il tipo di monitoraggio da effettuare durante e dopo il trattamento. La donna generalmente riceve un progestinico a dosi adeguate (ad esempio, medrossiprogesterone acetato 200- 600 mg / die) e si sottopone ad un primo riscontro biotico dopo 12 settimane, considerando che questo periodo è il tempo medio di risposta (22). Qualora questa

biopsia sia positiva, la paziente può ancora insistere con la terapia ormonale per alte 12 settimane. Se l'ulteriore biopsia è ancora positiva, e' raccomandato il trattamento chirurgico standard. Le donne in risposta completa

devono comunque sottoporsi ad un intensivo follow-up clinico, ecografico, ed isteroscopico. L'opportunità di una chirurgia demolitiva dopo l'esaurimento del desiderio riproduttivo e' una questione ancora dibattuta (21, 41).

Bibliografia

1. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
2. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1984 ;64: 417-420.
3. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2001; 13: 295–308.
4. Benschushan A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility-preserving treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117 :132-137.
5. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 245–252.
6. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 95 (Suppl.1): S105-S143.
7. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15: 657-662.
8. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1998;91: 349-354.
9. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004; 95: 133-138.
10. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Treatment planning in endometrial cancer. *Cancer Therapy* 2003; 1: 373-391.
11. Leitao MM. Current and future surgical approaches in the management of endometrial carcinoma. *Future Oncol.* 2008; 4: 389-401.

12. Janda M, GebSKI V, Forder P, et al. LACE Trial Committee. Total laparoscopic versus open surgery for stage 1 endometrial cancer: the LACE randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials*. 2006; 27: 353-263.
13. Magrina JF. Robotic surgery in gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007; 28: 77-82.
14. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. . A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: 360.e1-9.
15. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, et al.. Progesterin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer*. 1997; 15; 79: 320-327.
16. Randall TC, Kurman RJ. Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 434-440.
17. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*. 2001; 167: 39-48.
18. Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer*. 2002; 94: 2192-2198.
19. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. . Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 651-657.
20. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 718-725.
21. Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1070-1075.
22. Chiva L, Lapuente F, González-Cortijo L, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2 Suppl):S101-4 .
23. Wu HM, Lai CH, Huang HY, et al. . A successful live twin birth by in vitro fertilization after conservative treatment of recurrent endometrial cancer. *Chang Gung Med J*. 2008; 31: 102-106.
24. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol. Oncol*. 2001; 83: 388–393.

25. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 693-699.
26. Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, et al. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment: a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 757-760.
27. Morice P, Fourchotte V, Sideris L, et al. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 245-248.
28. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, et al. . Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1953-8.
29. Yasuda M, Matsui N, Kajiwara H, et al. Malignant transformation of atypical endometrial hyperplasia after progesterone therapy showing germ-cell tumor-like differentiation. *Pathol Int.* 2004; 54: 451-456.
30. Ferrandina G, Zannoni GF, Gallotta V, et al. Progression of conservatively treated endometrial carcinoma after full term pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 215-217.
31. Cormio G, Martino R, Loizzi V, et al. . A rare case of choroidal metastasis presented after conservative management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16: 2044-2048.
32. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1908-1911.
33. Mitsushita J, Toki T, Kato K, et al. . Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol.* 2000; 79: 129-132.
34. Jobo T, Imai M, Kawaguchi M, et al. . Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000; 21: 119-122.
35. Ogawa S, Koike T, Shibahara H, et al. . Assisted reproductive technologies in conjunction with conservatively treated endometrial adenocarcinoma. A case report. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51: 214-246.

36. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ, et al.. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril*. 2001; 76: 826-829.
37. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, et al. .Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol*. 2003; 91: 569-572.
38. Yarali H, Bozdog G, Aksu T, Ayhan A. A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertil Steril*. 2004; 81: 214-216.
39. Nakao Y, Nomiyama M, Kojima K, et al. Successful pregnancies in 2 infertile patients with endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 58: 68-71.
40. Demiroglu A, Bahce M, Ayhan A, Gurgan T. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis after the conservative management of endometrial cancer. *Reprod Biomed Online*. 2005; 10: 770-773.
41. Piura B. Two successful pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with endometrial atypical hyperplasia bordering on adenocarcinoma treated conservatively with high-dose progesterone. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 61: 21-23.
42. Park JC, Cho CH, Rhee JH. A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial cancer. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 567-571.
43. Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. . Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril*. 2007; 88: 1562-1567.
44. Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative progestin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett*. 2007; 248: 112-122.