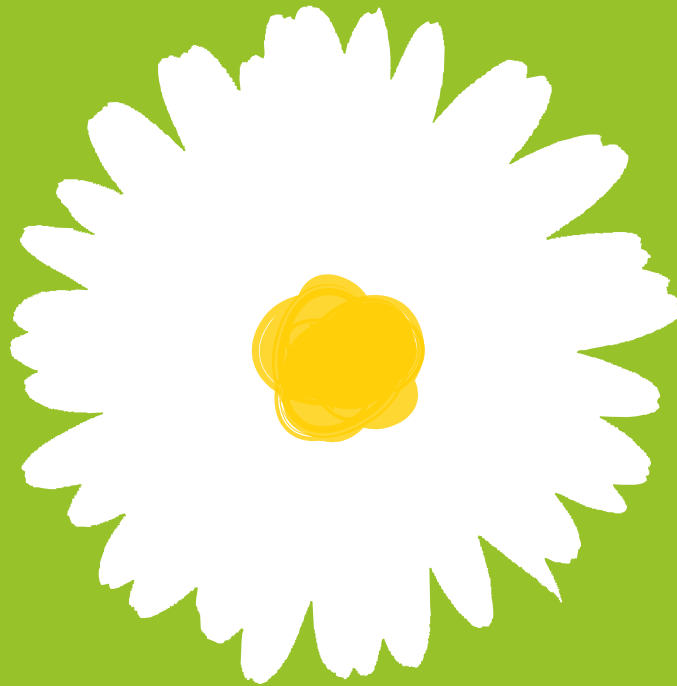




# il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie  
2018

## **Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

### **Presidente AIGE**

Prof. Alessandro D. Genazzani

### **Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica**

Prof. Alessandro D. Genazzani

### **Co-Editor**

Prof. Tommaso Simoncini

### **Editorial Board**

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



**Il presente libro** è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2018 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

### **Responsabile Scientifico**

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: [algen@unimo.it](mailto:algen@unimo.it)



## INDICE

1

Eparina e gravidanza: sempre, mai, quando?

Marco Marietta, Valeria Coluccio

14

La terapia ormonale sostitutiva e il ruolo del progesterone e dei progestinici

Alba Manzo, Alessandro D. Genazzani, Alessia Prati, Antonella Napolitano, Giulia Despini,  
Martina Caroli, Veronica Tomatis

22

I tumori ginecologici ormono-dipendenti ed ormono-secernenti

Annamaria Nimis, Antonio Pellegrino, Francesca Incalza, Gianluca Damiani, Giorgio Fachechi,  
Massimo Stomati, Riccardo Gismondi, Silvia Corso, Tiziana Dell'Anna

# Eparina e gravidanza: sempre, mai, quando?

Marco Marietta, Valeria Coluccio  
STRUTTURA SEMPLICE “MALATTIE DELLA COAGULAZIONE”,  
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA - MODENA

## ABSTRACT

{ITA} È un elemento di grande interesse il ruolo e l'uso dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) nel corso della gravidanza. Al fine di sapersi meglio orientare dovremo valutare i rischi di tromboembolismo in corso di gravidanza per poi passare a analizzare le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza delle EBPM per la prevenzione del TEV in gravidanza, ed infine discuteremo l'impiego di questi farmaci nell'ambito delle patologie riproduttive..

{ENG} The use of low weight eparine is of great interest, especially during pregnancy. For a better understanding it is relevant to disclose the risks of venous thromboembolism so that to define the putative use of eparines during pregnancy to avoid thromboembolisms. Eparine administration have to be considered also in specific reproductive diseases.

## INTRODUZIONE

I followers più attenti e fedeli di questo sito forse ricordano che qualche anno fa avevamo utilizzato un titolo analogo per affrontare il tema del rischio tromboembolico delle terapie estroprogestiniche e della possibilità di utilizzarle con sicurezza anche nelle donne con trombofilia congenita. La ripetitività può forse dare l'idea di una scarsa fantasia degli Autori (il che peraltro non si può escludere), ma in realtà è stata voluta per dare una sorta di “simmetria” ai due temi.

Infatti, se è evidente che la risposta giusta è ovviamente “quando”, le conclusioni saranno diametralmente opposte: se il precedente lavoro era più sbilanciato verso il “sempre”, questo lo sarà verso il “mai”, perché possiamo anticipare che l'uso dei farmaci antitrombotici, sostanzialmente le Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM), in gravidanza è da ritenersi appropriato solo in casi molto selezionati, che vanno identificati con molta attenzione e con una stretta collaborazione fra Ginecologo ed esperto in emostasi e trombosi.

Per una precisa scelta di campo in questa mini-review non ci occuperemo dell'uso delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) per il trattamento del TromboEmboloismo Venoso (TEV) e per la sostituzione degli anticoagulanti orali nelle gravide portatrici di protesi valvolari meccaniche cardiache, poiché si tratta di una casistica ancor più limitata, e di stretta pertinenza specialistica (cardiologo, angiologo, ematologo, ecc). Cercheremo di strutturare questo articolo in tre momenti: analizzeremo prima le modifiche fisiologiche della coagulazione in corso di gravidanza, e le loro implicazioni in termini di aumento del rischio di TEV; passeremo poi ad analizzare le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza delle EBPM per la prevenzione del TEV in gravidanza, ed infine discuteremo l'impiego di questi farmaci nell'ambito delle patologie riproduttive.

## MODIFICAZIONI FISIOLOGICHE DELLA COAGULAZIONE IN GRAVIDANZA E FATTORI DI RISCHIO PER TEV

La gravidanza comporta una serie di modifiche a carico del sistema emostatico, che nel loro complesso determinano uno stato di ipercoagulabilità che raggiunge il massimo alla fine del terzo trimestre, al momento del parto e dell'espulsione placentare, con il rilascio di sostanze protrombotiche che stimolano la formazione del trombo al fine di arrestare il sanguinamento, per poi tornare ai valori precedenti la gravidanza entro quattro settimane nel puerperio.

La modifica più rilevante consiste in un aumento della concentrazione della maggior parte dei fattori della coagulazione [fibrinogeno, fattore VII, VIII, X, XII e von Willebrand], mentre i livelli dei fattori II, V e IX rimangono invariati o aumentano in modo meno rilevante [1].

L'aumento della concentrazione plasmatica del fibrinogeno assume particolare rilevanza clinica nel contesto dell'Emorragia Post-Partum (EPP). Si è infatti osservato che in corso di gravidanza i livelli plasmatici di fibrinogeno aumentano progressivamente raggiungendo a termine valori di 4-6 g/L, circa doppi rispetto a quelli ante-partum. Questo dato di fisiologia ha importanti ripercussioni cliniche, in quanto un valore di fibrinogenemia di 2 g/L, normale in una donna non gravida, se riscontrato all'inizio di una EPP è fortemente predittivo del fatto che tale patologia si svilupperà in una forma grave [2].

Parallelamente, sul versante degli inibitori naturali della coagulazione, diminuiscono i livelli della Proteina S, mentre rimangono invariati quelli della Proteina C e dell'antitrombina. Inoltre l'attività fibrinolitica si riduce per un calo dei livelli di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), che si mantiene basso fino ad un'ora dopo il parto per l'aumento dei livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 e 2 (PAI-1 e PAI-

2) prodotti dalla placenta: l'attività torna poi normale già dalla seconda ora post partum. È ben noto che in corso di gravidanza aumenta il valore dei D-dimeri, che è verosimile siano secreti almeno in parte a livello uterino.

L'ipercoagulabilità non è l'unico fattore che aumenta il rischio di TEV nelle gravide, in quanto anche la crescita dell'utero determina una compressione sulle vene iliache e femorali, specie a sinistra, con conseguente stasi venosa, che sappiamo essere uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di TEV.

Durante il travaglio si possono danneggiare direttamente i vasi pelvici, ma anche in caso di un parto naturale e senza complicanze a seguito del distacco della placenta vengono fisiologicamente rilasciate sostanze ad attività trombolastica capaci di attivare la coagulazione.

Ritroviamo così rappresentate tutte le componenti della famosa triade di Virchow: ipercoagulabilità, stasi venosa e danno endoteliale.

Nonostante questa fisiologica condizione pro-coagulante legata alla gravidanza, la comparsa di trombosi venose profonde e/o embolie polmonari (patologie che da qui in avanti indicheremo con l'unico termine di Trombo Embolismo Venoso, TEV) in corso di gravidanza è un evento raro, la cui gravità clinica si è fortunatamente ridotta con il passare degli anni. Oggi questo evento, che si può verificare all'incirca in 1-2 casi ogni 1000 gravidanze, ha una mortalità bassissima, intorno all'1%, contro addirittura il 30% dell'inizio secolo [3].

Questi dati rassicuranti non devono però farci dimenticare che, anche se gli standard di cura sono migliorati e si tratta di una patologia complessivamente rara, e per di più spesso prevenibile, il TEV costituisce ancora la terza causa di morte materna anche in paesi con alti standard sanitari come la Gran Bretagna [4].

Le trombosi venose profonde (TVP) in gravidanza sono per lo più prossimali, cioè localizzate dalla vena poplitea in su, e coinvolgono prevalentemente la gamba sinistra, per la compressione esercitata dall'utero gravido sulla vena iliaca comune. Un'altra sede di TVP di riscontro relativamente comune in gravidanza, ma eccezionale al di fuori di questa condizione, è rappresentata dalle vene pelviche.

Se i fattori emodinamici fossero gli unici coinvolti nella fisiopatologia del TEV in gravidanza ci si aspetterebbe una con-

centrazione di questa complicanza prevalentemente, se non esclusivamente, nel terzo trimestre, ma non è sempre così. Il rischio di TEV è presente in tutti i trimestri, anche se aumenta progressivamente con il progredire della gravidanza, raggiungendo un picco nel puerperio e rientrando ai valori "basali" dopo 6 settimane dal parto [5]. Questo dato fisiopatologico ha grande importanza clinica, perché spiega come mai la profilassi farmacologica del TEV, quando necessaria, vada protratta anche per 6 settimane del puerperio.

Le modifiche dell'emostasi che si osservano in corso di gravidanza costituiscono, come abbiamo visto, noti fattori di rischio per TEV, ma proprio perché fisiologiche non richiedono alcun intervento clinico-farmacologico.

È invece importante cercare di identificare quelle donne che presentano fattori di rischio aggiuntivi rispetto allo standard, e che per questo potrebbero beneficiare di una profilassi farmacologica del TEV.

I principali fattori di rischio acquisiti per TEV in gravidanza sono riassunti nella Tabella I, ma è importante analizzarli in un contesto più ampio. Bisogna ricordare che il TEV è una patologia tipicamente multifattoriale, che si sviluppa quando la somma di più elementi, non sempre evidenziabili, raggiunge un determinato "potenziale trombotico" che cambia da individuo a individuo e a seconda dei vari momenti della vita. In quest'ottica è difficile stabilire in modo preciso quale sia il contributo di ogni singolo fattore nel provocare l'evento clinico trombotico, anche perché può cambiare nel corso del tempo, per cui andrebbe valutato in modo dinamico e non statico.

Ecco perché occorre sempre cautela nel tradurre la presenza di uno o più fattori di rischio, anche riuniti in score validati per la valutazione del rischio trombotico individuale (come vedremo più avanti) in comportamenti clinici, come la prescrizione di farmaci antitrombotici: avere un aumentato rischio di TEV non sempre significa che il rapporto rischio/beneficio di una profilassi farmacologica sia vantaggioso.

Nella prossima sezione passeremo rapidamente in rassegna i principali fattori di rischio per TEV in gravidanza, suddividendoli in acquisiti e congeniti.

L'ordine non è casuale, e vuole sottolineare che sono di gran lunga più importanti i fattori di rischio acquisiti rispetto alla trombofilia ereditaria che (poveretta) dopo essere stata ridotta

	Odds Ratio per TEV prenatale	Odds Ratio per TEV postnatale
Pregresso TEV	9.7	17.1
Obesità (BMI>30)	1.5	1.9
Età >35 anni	1.3	2.34
Parità >3	-	1.9
Taglio cesareo in urgenza	-	4.0
Immobilità	7.7	10.8
Procreazione medicalmente assistita	4.4	2.2
Preeclampsia	-	3.1
Preclampsia + ritardo crescita	-	5.8
Emorragia post-partum	-	4.1
Gravidanza gemellare	2.7	-
Lupus Anticoagulant	2 -10 (mal valutabile, ampi intervalli di confidenza)	

Tabella I  
Fattori di rischio acquisiti per TEV in gravidanza  
(Modificata da Ref.13)

a ben poca cosa nel campo delle interazioni con gli estroprogestinici deve rassegnarsi ad avere un ruolo decisamente modesto anche in quest'ambito. Estremizzando, potremmo dire provocatoriamente che *“la trombofilia è quella cosa con la quale o senza la quale tutto rimane tale e quale”*.

### **Progresso TEV**

L'anamnesi rappresenta uno strumento prezioso, e a costo zero, per stimare il rischio di TEV. Un pregresso episodio di TEV è certamente il più importante fattore di rischio per un nuovo evento analogo in gravidanza, con un rischio relativo che in alcuni studi può essere di quasi 25 volte superiore; inoltre, fino a un quarto degli episodi di TEV in gravidanza sono recidive di precedenti eventi [7]. Non tutte le trombosi hanno lo stesso peso nel determinare il rischio di recidiva, che ad esempio è minimo se il precedente evento ha avuto un forte fattore di rischio rimuovibile, come ad esempio un recente intervento chirurgico, un'immobilità a letto di durata >4gg, un trauma maggiore o un'ingessatura immobilizzante degli arti inferiori. In questi casi il basso rischio di recidiva giustifica un atteggiamento clinico conservativo, evitando l'uso della profilassi farmacologica [8]. Per contro, il rischio di recidiva nei casi di TEV idiopatici, o associati a terapie estroprogestiniche e/o precedenti gravidanze, è decisamente più elevato, con un'incidenza di recidive stimabile nell'ordine del 7% in gravidanza e addirittura del 15% nel postpartum, [8], il che può rendere ragione di un atteggiamento più aggressivo.

### **Obesità**

L'obesità, purtroppo in aumento nei paesi ad alto tenore di vita, fra i tanti effetti negativi ha anche quello di aumentare in modo significativo il rischio di TEV perché predispone alla stasi venosa, promuove l'ipercoagulabilità aumentando i livelli di trombina ed attivando le piastrine e riduce l'attività fibrinolitica. La netta correlazione tra obesità e rischio di TEV è supportata dal registro del UK Obstetric Surveillance System (UKOSS), che ha identificato obesità e multiparità come caratteristiche a maggior rischio per TEV. Paradossalmente, ma a riprova del fatto che l'obesità costituisce un fattore di rischio globale per la salute della donna, un Body Mass Index (BMI) >30 è anche associato ad un aumentato rischio di EPP con un Odds Ratio (OR) pari a 3.04 (95% Intervallo di Confidenza [IC] 0.96–9.67) [9].

### **Età e Multiparità**

In generale il rischio di TEV aumenta con l'età, ma in studi di coorte si è osservato un maggior rischio di questa complicanza sia in donne giovanissime (15-19 anni) sia dopo i 35 >35 anni [10]. Le donne multipare presentano un maggior rischio di TEV, tant'è vero che circa il 47% delle gravidanze complicate da TEV si riscontrano in questo gruppo di donne.

### **Taglio cesareo**

È noto da tempo che il parto naturale spontaneo presenta una più bassa incidenza di TEV rispetto al parto naturale assistito o operativo e al taglio cesareo (TC). Una recente meta-analisi ha valutato 28 studi osservazionali prevalentemente retrospettivi che hanno confrontato i rischi di TEV dopo TC e in seguito a parto vaginale (PV) (> 53000 eventi TEV) e 32 studi

prospettici che segnalavano il rischio di TEV dopo TC (218 eventi TEV). Questo studio ha evidenziato un rischio relativo di TEV 3.7 volte maggiore dopo TC, rispetto al PV (IC 95%, 3.0-4.6), dato sostanzialmente confermato anche dopo aggiustamento per età e BMI. Il rischio di TEV aumenta sia dopo TC elettivo sia in emergenza, con stime più forti di associazione per il TC in emergenza. L'incidenza cumulativa era di 2.6 di TEV per 1.000 TC (95% IC 1.7-3.5) ed era maggiore negli studi con un follow-up più lungo e migliore nel periodo postpartum (4.3 per 1.000 TC) [11].

### **Procreazione medicalmente assistita (PMA)**

Il tema è “caldo” anche perché come vedremo in questo ambito l'uso delle EBPM è stato proposto non solo con lo sguardo rivolto alla madre, per proteggerla dal rischio di TEV, ma anche al prodotto del concepimento, per migliorare le probabilità di successo della gravidanza.

Torneremo sul secondo aspetto più avanti, nella terza sezione di questa mini-review, quando cercheremo di capire se c'è uno spazio per utilizzare le EBPM nell'ambito delle patologie riproduttive.

Per quanto riguarda il rischio di TEV materno, lo stato di ipercoagulabilità indotto dall'estradiolo in corso di stimolazione ovarica è molto simile a quello che si osserva in corso di gravidanza, e costituisce il presupposto fisiopatologico per ipotizzare una maggior incidenza di TEV nelle donne che vanno incontro a procedure di PMA.

Una recentissima revisione sistematica della letteratura può aiutarci a definire meglio la reale entità della PMA come fattore di rischio di TEV. Questa revisione ha considerato 21 articoli (9 studi di coorte, 6 casi-controllo, 3 serie di casi e 3 review di serie di casi), per un totale di oltre 60000 procedure di PMA versus più di un milione di gravidanze naturali [12]. Il rischio di TEV antepartum era circa doppio nelle donne che ricevevano PMA (OR 2.18, 95% IC 1.63–2.92) rispetto alla popolazione generale. Quest'aumento del rischio era concentrato principalmente nel primo trimestre (da 5 a 10 volte), ed in particolare nelle donne che presentavano una sindrome da iperstimolazione ovarica (SIO), con un rischio assoluto nell'ordine dell'1.7%. Gli Autori non hanno però trovato nessun studio che avesse confrontato la profilassi farmacologica con EBPM con altre strategie, per cui il dubbio sulla efficacia e sicurezza di questo provvedimento rimane non chiarito. Nonostante questo limite metodologico, lo studio conclude raccomandando la profilassi con EBPM nel primo trimestre in tutte le donne che presentino una SIO, a prescindere dalla presenza o meno di una trombofilia congenita, mentre non viene raccomandata di routine a tutte le donne che ricevono procedure di PMA, a meno che non presentino fattori di rischio aggiuntivi, fra cui, in assenza di chiare indicazioni le lavoro, potremmo considerare il pregresso TEV, la trombofilia ad alto rischio (vedi avanti) e una storia familiare di TEV.

### **Trombofilia**

La trombofilia, acquisita ma soprattutto congenita, ha a lungo tenuto banco non solo nei congressi e nelle pubblicazioni scientifiche, ma anche nell'immaginario dei medici e di conseguenza dei pazienti. Nel corso degli ultimi anni il reale peso clinico della trombofilia ereditaria si è però grandemente ri-

dimensionato, e da una lettura attenta della Tabella II emerge chiaramente come il rischio assoluto di TEV sia basso per la maggioranza delle condizioni congenite, con l'unica eccezione rappresentata dai difetti omozigoti o combinati, che però interessano una frazione trascurabile delle gravide [13].

Vale la pena di sottolineare come le uniche mutazioni per le quali esistano evidenze solide di un reale ruolo nel determinare una condizione di trombofilia congenita sono le mutazioni Fattore V R506Q (Fattore V Leiden; FVL) e Fattore II G20210A (FII 20210A), deficit Antitrombina (AT), proteina C ed S.

“Ma come” - penserà qualcuno, “e la metilen-tetra-idro-folato-reduttasi (MTHFR)?”. La sua assenza non è una dimenticanza degli Autori, ma vuole ricordarci quello che dovremmo già sapere perché ben noto da tempo: la letteratura scientifica indica con chiarezza che la presenza di varianti della MTHFR non costituisce un fattore di rischio per la patologia trombotica o della gravidanza. Potrebbe, in linea teorica, esserlo l'iperomocisteinemia, espressione fenotipica di eventuali difetti genetici nella via del catabolismo di questo elemento. Ricordiamo però che l'efficienza di questa via dipende in buona parte dalla disponibilità di acido folico, normalmente supplementato fin dai primi momenti della gravidanza, per cui di fatto anche l'iperomocisteinemia perde rilevanza clinica in questo contesto, tranne forse per rarissime donne affette da omocistinuria che intraprendono una gravidanza, e che sono certamente seguite da Centri specialistici.

La Tabella II mostra anche chiaramente come la storia familiare sia un elemento fondamentale per una corretta stima del rischio di TEV in gravidanza. Si sa che il TEV è una malattia multigenica, ed è stato dimostrato che a parità di altre condizioni la presenza di una storia familiare positiva raddoppia il rischio di TEV [14]. La conseguenza pratica è che la profilassi del TEV potrà essere diversa a seconda che la donna abbia o no una storia familiare significativa per questa patologia.

Parlando di trombofilia, ma questa volta acquisita, merita un discorso particolare la positività per anticorpi antifosfolipidi (APL), che rappresentano un importante fattore di rischio non solo per TEV, ma anche e soprattutto per le patologie ostetriche, prima fra tutte l'abortività ricorrente, come vedremo più avanti. È difficile stimare con accettabile approssimazione qua-

le sia il rischio di TEV nelle donne con positività per APL, sia perché i pattern di positività per i test che li identificano possono essere molto eterogenei, sia perché le pazienti portatrici di positività per APL possono avere già avuto episodi di TEV per i quali sono già in trattamento anticoagulante cronico con anticoagulanti orali, che in corso di gravidanza devono essere sostituiti con EBPM. Del pari non abbiamo una stima affidabile del rischio di TEV nelle donne portatrici asintomatiche di positività per APL, anche se alcuni autori ritengono che sia non trascurabile. A questo proposito possiamo solo mutuare una indicazione di buon senso dalle Linee Guida del Royal College Of Obstetrics and Gynaecologists che ritiene “ragionevole” considerare questo dato di laboratorio come un fattore di rischio debole, come l'eterozigosi per il FVL o per FII 20210A, e quindi meritevole di profilassi farmacologica solo in presenza di ulteriori fattori di rischio [15].

#### EFFICACIA E SICUREZZA DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE PER LA PREVENZIONE DEL TEV IN GRAVIDANZA

**S**e siete arrivati fin qui con la lettura meritate i complimenti per avere passato la parte probabilmente più ostica e noiosa, ma purtroppo per voi la fatica non è finita.

L'aver identificato con buona approssimazione i fattori di rischio per TEV in gravidanza, ed esserci quindi procurati gli strumenti concettuali per identificare le donne a maggior rischio di sviluppare questa complicanza, non significa automaticamente che tutte queste donne meritino una profilassi con EBPM, di fatto l'unico farmaco antitrombotico utilizzabile in gravidanza, in quanto non passa la barriera placentare.

La decisione se fare o no profilassi dipende non solo dall'entità del rischio, ma anche dalla sicurezza del farmaco utilizzato e dalla sua reale efficacia, e per tutti questi ultimi aspetti vi sono ampi margini di incertezza.

Per quanto riguarda la stima del rischio individuale, in quest'epoca di score non ne poteva mancare uno anche per la valutazione del rischio di TEV in gravidanza, anzi, se per caso siete appassionati dell'argomento ne troverete ben 5, utilizzati in studi di intervento nei quali la profilassi farmacologica veniva offerta alle donne giudicate a rischio più elevato [16-20].

Non sempre la ridondanza di informazioni porta ad una mi-

	Incidenza nella popolazione generale (%)	Odds Ratio Per TEV in gravidanza	Rischio assoluto di TEV (% gravidanze)	
			Studi in famiglie trombofiliche	Studi NON in famiglie trombofiliche
FV Leiden eterozigote	2 - 7	8.3	3.1	1.2
FV Leiden omozigote	0.2 - 0.5	34.4	14.0	4.8
FII 20210 A eterozigote	2.0	6.8	2.6	1.0
FII 20210 A omozigote	Molto raro	26.4	-	3.7
Deficit di Antitrombina	<0.1 - 0.6	4.7	3.0	0.7
Deficit di Proteina C	0.2 - 0.3	4.8	1.7	0.7
Deficit di Proteina S	<0.1	3.2	6.6	0.5

Tabella 2  
Fattori di rischio congeniti per TEV in gravidanza  
(Modificata da Ref.13)



gliore conoscenza, e questo caso specifico non fa eccezione. Infatti, questi score sono eterogenei sia per quanto riguarda le popolazioni studiate, sia per i criteri di stratificazione del rischio, sia infine per le strategie profilattiche adottate nelle diverse fasce di rischio, che in alcuni casi prevedevano anche l'uso di dosi terapeutiche di EBPM.

A titolo di esempio, nella Tabella III riportiamo il Lyon score, che abbiamo scelto perché ampiamente studiato e validato, ed anche perché ha incluso pazienti a rischio di TEV per una storia di TEV e/o presenza di trombofilia congenita moderata, escludendo però quelle a rischio molto alto, per un deficit congenito di AT, o con sindrome da APL, o già in trattamento anticoagulante cronico prima della gravidanza, per le quali le indicazioni alla profilassi per tutta la durata della gravidanza sono sufficientemente condivise.

Valutando con questo score 445 pazienti, la profilassi antepartum è stata utilizzata nel 64.5% dei casi, così suddivisi: 34.4% solo nel terzo trimestre e 30.1% per tutta la durata della gravidanza; l'incidenza di TEV è stata dello 0.37% antepartum (2 casi, uno con score <3 e uno >6) e dello 0.73% postpartum (4 casi, tre con score 3-5 e uno >6). Non si è osservato nessun caso di embolia polmonare, mentre l'incidenza di emorragie è stata dello 0.37%, senza però la necessità di ricorrere a trasfusioni o a manovre invasive.

Questo studio, come tutti gli altri analoghi, è certamente importante perché apre alla prospettiva di graduare l'intervento farmacologico in base al profilo di rischio individuale, ma ha il limite importante di non aver utilizzato una strategia di confronto, per cui ci dice solo che l'uso di EBPM a dosi profilattiche permette di contenere il rischio di TEV in donne gravide a rischio moderato/elevato per questa complicanza, ma non possiamo sapere se altre strategie (compreso il non far niente...) potrebbero essere uguali, o anche meglio, in termini di efficacia e sicurezza.

Sì, perché finora ci siamo concentrati solo sull'efficacia delle EBPM in questa popolazione, dando per scontata la loro sicurezza, il che in parte può essere vero, almeno dal punto di vista del feto, in quanto è noto che questi farmaci non passano la barriera placentare.

La sicurezza delle EBPM sembra accettabile anche dal punto di vista della madre, come dimostra una revisione sistematica di 64 studi che ha incluso 2777 gravidanze in cui è stata utilizzata EBPM e che riscontrato una incidenza di sanguinamento clinicamente significativo dello 0.43% (95% IC, 0.22% - 0.75%) per il periodo antepartum, 0.94% (95% IC, 0.61% - 1.37%) per il postpartum e 0.61% (95% IC, 0.36% - 0.98%) per l'ematoma della ferita, con una incidenza complessiva dell'1.98% (95% IC, 1.50% - 2.57%) [21].

Fattore di rischio		Punteggio
Storia Personale di TEV	Pregresso TEV in gravidanza (antepartum)	6
	Trombosi Venosa Cerebrale	
	TEV massivo prima dei 16 anni	
	TVP prossimale o embolia polmonare in corso di estroprogestinici	3
	TVP prossimale o embolia polmonare con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	2
	TVP distale (es. gemellare) spontanea o con assunzioni di estroprogestinici come fattore di rischio	2
	TVP distale (es. gemellare) con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	
	TEV ricorrente	3
Trombofilia	Trombosi venosa residua	2
	TEV nei 2 anni precedenti	2
	Mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in omozigosi, o difetto combinato in eterozigosi	3
Altri fattori di rischio	Deficit di Proteina C o S, mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in eterozigosi	1
	Storia familiare di TEV ricorrente/grave	1
	Immobilità a letto	2
	Gravidanza gemellare	1
	Età >35 anni	1
	BMI >30	1
<p>Score &lt;3: nessuna profilassi ANTEPARTUM per &lt;3                      Score 3-5: profilassi ANTEPARTUM (es. Enoxaparina 4000/die) dal terzo trimestre                      Score &gt;6: profilassi ANTEPARTUM (es. Enoxaparina 4000/die) dall'inizio della gravidanza                      Profilassi POSTPARTUM a tutte le donne incluse nello studio:                      per 6 settimane se parto naturale                      NB: escluse dalla valutazione donne con deficit di AT / sindrome da Ac.Antifosfolipide / in trattamento anticoagulante cronico per pregresso TEV.                      per 8 settimane se Taglio Cesareo</p>		

Tabella 3

Lyon score per la stratificazione del rischio di TEV in gravidanza

Modificata da Ref. 16



Sempre sul versante della sicurezza, va ricordato che i dati di letteratura sembrano dimostrare che la profilassi eparinica non aumenta il rischio della più temibile complicanza emorragica ostetrica, vale a dire l'emorragia post-partum [22].

A questo punto abbiamo riempito entrambi i piatti della bilancia, anche se ancora con parecchie incertezze, per cui abbiamo una valutazione del rischio trombotico e di quello emorragico. A questo punto dobbiamo decidere in quali casi il rapporto rischio/beneficio è favorevole ad una profilassi farmacologica, e in quali invece sino sufficienti misure generali di prevenzione non farmacologica.

Come si è detto, questa valutazione è complicata dalla man-

canza di studi che abbiano confrontato la profilassi farmacologica con altre strategie; mancano in altre parole le evidenze, il che fa sì che le raccomandazioni delle principali Linee Guida possano essere soltanto deboli.

La Tabella IV offre una sinossi delle raccomandazioni fornite dalle due principali Linee-Guida (LG) disponibili: quelle del Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG) [15] e quelle dell'American College of Chest Physicians (ACCP) [23].

Va subito osservato che entrambe queste Linee-Guida formulano delle raccomandazioni deboli (grade C per il RCOG, 2B per l'ACCP), conseguenza inevitabile della mancanza in questo setting di studi di buona qualità metodologica, il che a sua

Fattore di rischio	Antepartum	Post partum	
Storia personale di TEV	Pregresso TEV (tranne se con fattore di rischio transitorio)	RCOG: EBPM profilattica per tutta la gravidanza ACCP: EBPM profilattica o a dosi intermedie per tutta la gravidanza	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
	TEV con un fattore di rischio transitorio (es chirurgia)	RCOG: valutare EBPM profilattica ACCP: sorveglianza clinica	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
Trombofilia	Mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in omozigosi, o difetto combinato in eterozigosi, o deficit di PC/PS/AT	RCOG: valutare EBPM profilattica ACCP: se familiarità, EBPM profilattica ACCP: se non familiarità, sorveglianza clinica	RCOG: EBPM profilattica per 6 settimane ACCP: EBPM profilattica per 6 settimane
	Deficit di Proteina C o S, mutazione FV Leiden o Fattore II 20210A in eterozigosi	RCOG: EBPM profilattica solo se associato ad altri fattori di rischio (vedi sotto) ACCP: sorveglianza clinica	ACCP: se familiarità, EBPM profilattica (6 settimane) ACCP: se non familiarità, sorveglianza clinica
Altri fattori di rischio	Storia familiare (TEV idiopatico o associato ad estrogeni in un parente di I grado)	RCOG: >4 fattori=EBPM profilattica dal primo trimestre 3 fattori=EBPM profilattica da 28 settimane	ACCP: EBPM profilattica per la durata della degenza in caso di taglio cesareo con fattori di rischio aggiuntivi
	Immobilità a letto		
	Gravidanza gemellare		
	Età >35 anni		
	BMI >30		
	Fumo di sigaretta		
	Vene varicose sintomatiche		
	Pre-eclampsia		
	Disidratazione		
	PMA		
Taglio cesareo in elezione	-	-	
Infezione sistemica			
Parto prematuro (<37 settimane)			
Parto operativo			
Travaglio >24 ore			
Emorragia Post-Partum >1 litro			
Ricovero	ACCP: EBPM profilattica in caso di sindrome da iperstimolazione ovarica severa	-	
Interventi chirurgici			
Sindrome da iperstimolazione ovarica (profilassi solo nel primo trimestre)	RCOG: valutare EBPM profilattica		
Ricovero > 3 gg nel puerperio			
Interventi chirurgici			
Taglio cesareo in urgenza			
BMI >40			
Patologie internistiche ad alto rischio di TEV (es malattia infiammatoria intestinale, sickle cell disease, ecc)	RCOG: valutare EBPM profilattica	RCOG: EBPM profilattica per 10 gg, se rischio persistente o >3 fattori (vedi sotto), proseguire	

Tabella 4

Comportamenti suggeriti dalle LG in tema di profilassi del TEV

Modificata da ref 15 [RCOG] e 23 [ACCP]

spiega le eventuali discrepanze nelle raccomandazioni riportate in Tabella.

In linea di massima le LG ACCP paiono più conservative rispetto all'uso della profilassi del TEV in gravidanza e nel puerperio, ad esempio introducendo la necessità di una storia familiare positiva per giustificare la profilassi pre o post natale nelle donne con trombofilia congenita, per di più sole se "grave".

Una seconda discrepanza riguarda il comportamento suggerito in caso di taglio cesareo (TC): le LG RCOG distinguono fra procedura in elezione, per la quale è raccomandata una profilassi solo in presenza di fattori di rischio aggiuntivi, ed in urgenza, per la quale è sempre raccomandata la profilassi farmacologica, mentre le LG ACCP suggeriscono la profilassi dopo TC solo quando sono presenti ulteriori fattori di rischio, a prescindere dalla tempistica con cui è stato eseguito.

Come possiamo sintetizzare tutte queste indicazioni contrastanti e forse un po' confuse?

- » L'indicazione ad una profilassi estesa a tutta la durata della gravidanza riguarda pochi casi a rischio trombotico molto elevato, sostanzialmente per una storia personale di preeclampsia, mentre diventa più sfumata per i difetti trombofilici cosiddetti "gravi", che tuttavia non si sa bene quali siano, visto che le due LG li valutano in modo diverso. Rientrano in questa categoria le donne con deficit congenito di AT e con Sindrome da APL e preeclampsia, che per il rischio elevatissimo di TEV possono richiedere anche dosaggi terapeutici o intermedi di EBPM, e necessitano quindi di una gestione condivisa fra ginecologo ed esperto in emostasi e trombosi. È quindi opportuno che queste pazienti vengano riferite il più presto possibile a Centri che possiedano entrambe queste competenze.
- » Le condizioni trombofiliche più comuni (FVL e FII 20210A in eterozigosi) non meritano sicuramente profilassi prenatale, e verosimilmente nemmeno nel puerperio, se non sono associati a fattori di rischio aggiuntivi, primo fra tutti una storia familiare positiva per TEV
- » La valutazione del rischio trombotico dev'essere fatta periodicamente, idealmente iniziando prima del concepimento nelle donne con fattori di rischio noti, ed aggiornata ad intervalli regolari durante la gravidanza, al momento del parto, nell'immediato post-partum, alla dimissione e durante qualsiasi ricovero in ospedale.
- » La valutazione del rischio trombotico dev'essere sempre accompagnata da quella del rischio emorragico, che valuta la presenza di fattori come una diatesi emorragica congenita o acquisita, un'emorragia antepartum o postpartum, la presenza di placenta previa, una piastrinopenia con valori <75000/mmc, un'insufficienza epatica o renale grave o una ipertensione non controllata (>200 mmHg sistolica o >120 mmHg diastolica). La decisione finale se intraprendere o meno profilassi con EBPM dipenderà ovviamente da un bilanciamento di questi due rischi, che è opportuno avvenga sempre in modo esplicito e documentabile, anche nell'ottica di prevenire potenziali problematiche medico-legali.

## L'IMPIEGO DELLA TROMBOPROFILASSI NELL'AMBITO DELLE PATOLOGIE RIPRODUTTIVE

**S**iete arrivati all'ultima parte della vostra fatica, una parte certamente affascinante per le implicazioni fisiopatologiche, ma ancora più elusiva (se possibile) della prima per quanto riguarda le evidenze a sostegno della pratica clinica. Non è certo compito di un Ematologo spiegare ad una platea di Ginecologi che cosa si debba intendere per complicanze mediate dalla placenta; diciamo soltanto che ai fini di questa mini-review includeremo in questa definizione un gruppo di condizioni cliniche molto eterogenee, come il distacco di placenta (PA), la preeclampsia (PE), il ritardo di crescita intrauterina (IUGR), la ridotta età gestazionale (SGA) e l'abortività [24]. Si tratta di patologie non rare, in quanto possono riguardare il 5% e più delle gravidanze, e gravate da una significativa morbilità materna e perinatale.

Ma qual è il legame fra emostasi e patologia placentare? E poi, ammesso che questo legame esista a livello fisiopatologico, qual è il suo reale peso clinico? E anche ammettendo che questa correlazione esista, l'uso delle EBPM migliora l'esito delle gravidanze che presentano queste complicanze?

### **Partiamo dal primo quesito: che legame c'è fra placenta ed emostasi?**

Durante la gravidanza, fisiologicamente, l'impianto placentare è accompagnato da una attivazione controllata del sistema emostatico, necessaria per proteggere dall'emorragia il processo di invasione del trofoblasto. Questo sbilanciamento del sistema emostatico in senso pro-coagulante precede l'attivazione sistemica della coagulazione alla quale abbiamo accennato nella prima parte di questa review, ed è mediato da sovra-espressione a livello della placenta e della decidua del Tissue Factor (TF), principale attivatore dell'emostasi in vivo ma anche fondamentale per l'embriogenesi, l'angiogenesi, l'invasione e l'impianto placentare, e dell'Inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1), che inibisce la fibrinolisi. Nello stesso tempo la placenta cerca di compensare questa attivazione dell'emostasi esprimendo anche una serie di inibitori del processo, come il Tissue Factor Pathway Inhibitor, la Trombomodulina e l'antenna A5, e di enzimi fibrinolitici, come il t-PA [24].

È quindi evidente che a livello placentare il bilancio fra fattori pro- ed anticoagulanti sia particolarmente delicato, e quindi potenzialmente esposto a deragliare in un senso o in un altro. In questo quadro di equilibrio precario, ma comunque fortemente connotato in senso procoagulante, un'eventuale disfunzione endoteliale, tenderà ad innescare un circolo vizioso danno endoteliale > microtrombosi > ipoperfusione/ischemia > danno endoteliale. Per di più è ben nota la stretta correlazione che esiste fra infiammazione e trombosi, così come il coinvolgimento di meccanismi infiammatori nelle complicanze della gravidanza placenta-indotte, il che rende molto complicato distinguere quale dei due meccanismi abbia il ruolo prevalente in queste problematiche ostetriche. In quest'ottica diventa difficile interpretare clinicamente, specie riguardo ad eventuali interventi terapeutici, il dato istologico di micro-trombosi placentare segnalato in molti casi di problematiche ostetriche in donne con trombofilia congenita ed acquisita, in particolare la sindrome da APL, e che ha costituito il presupposto per la successiva ricerca che ha cercato di trovare una correlazione

solida fra le due entità.

Robertson et al hanno condotto una vasta revisione sistematica su 79 studi, per lo più caso-controllo, per valutare la relazione generale tra tutte le principali condizioni trombofiliche (mutazioni FVL e FII 20210A, deficit di PC, PS e AT) e complicanze della gravidanza (Tabella V) [25]. Tutte le trombofilie ereditarie sono risultate associate al TEV, come del resto abbiamo già visto nella prima parte di questa review, mentre solo le mutazioni FVL e FII 20210A sembrano costituire un fattore di rischio significativo per le patologie della gravidanza placentare-mediate. Vorremmo però attirare su un aspetto particolare di questa tabella, vale a dire gli intervalli di confidenza delle stime, spesso francamente imbarazzanti: un OR di 20.09 con intervalli di confidenza che vanno da 3.7 a 109.15, anche se statisticamente significativo, ci dice chiaramente che si tratta di un dato da prendere con le molle, perché riferito ad una popolazione molto limitata, in cui ci sono stati pochi eventi. Non stupisce quindi che il ruolo della trombofilia nelle patologie della placenta sia stato ridimensionato in due studi più recenti, uno caso-controllo [26] ed uno prospettico [27]. Nel primo studio casi e controlli sono stati selezionati durante un quinquennio da una grande coorte danese di oltre 100.000 gravidanze. I casi includevano donne con FVL e FII 20210A

che avevano sofferto di grave PE, IUGR, parto pretermine (prima della 34 settimana di gestazione), o PA. È stata dimostrata un'associazione debole con FVL per tutte le complicanze in gravidanza, OR 1.47, IC 95% 1.16-1.88), PET (OR 1.94, 95% CI 1.27-2.96), IUGR (OR 1.51, 95% CI 1.15-1.98) e PA (OR 1.87, 95% CI 1.25-2.81). La presenza della mutazione FII 20210A non risultava statisticamente significativa per nessuna delle suddette complicanze.

Il secondo studio ha esplorato una popolazione più ridotta di "sole" 7343 gravide, ma con un disegno prospettico di coorte, molto più rigoroso dal punto di vista metodologico. Il 6.9% delle donne risultava positiva per le mutazioni FVL o FII 20210A, dato in linea con l'epidemiologia di queste varianti genetiche nella popolazione generale. In questo studio la probabilità di avere un evento sfavorevole (perdita della gravidanza, SGA, PET e PA) non era statisticamente differente tra donne con trombofilia e senza [rispettivamente, 11.64% vs 11.23%, RR 1.04, 95% IC 0.81-1.33].

### Quindi che conclusioni pratiche possiamo trarre da tutta questa ridda di numeri?

Anzitutto che, ammesso e non concesso che ci possa essere un'associazione fra trombofilia ereditaria e patologie della pla-

	TEV, OR (95% CI)	Aborti precoci (<24 settimane) OR (95% CI)	Aborti tardivi (>24 settimana) OR (95% CI)	PE OR (95% CI)	PA OR (95% CI)	IUGR OR (95% CI)
Omozigosi F5G1691A	34.40 (9.86-120.05)	2.71 (1.32-5.58)	1.98 (0.4-0.69)	1.87 (0.44-7.88)	8.43 (0.41-171.2)	4.64 (0.19-115.68)
Eterozigosi F5G1691A	8.32 (5.44-12.70)	1.68 (1.09-2.58)	2.06 (1.46-3.86)	2.19 (1.46-3.27)	4.7 (1.13-19.59)	2.68 (0.59-12.13)
Omozigosi F2G20210A	26.36 (1.24-559.29)	-	-	-	-	-
Eterozigosi F2G20210A	6.8 (2.46-18.77)	2.49 (1.24-5)	2.66 (1.28-5.53)	2.54 (1.42-4.23)	7.71 (3.01-19.76)	2.92 (0.62-13.7)
Deficit ATIII	4.69 (1.3-16.96)	0.88 (0.17-4.48)	7.63 (0.3-196.36)	3.89 (0.16-18.12)	1.08 (0.06-18.12)	-
Deficit PC	4.76 (2.15-10.57)	2.28 (0.2-26.43)	3.05 (0.24-38.51)	5.15 (0.26-102.22)	5.93 (0.23-151.58)	-
Deficit PS	3.19 (1.48-6.88)	3.55 (0.35-35.72)	20.09 (3.7-109.15)	2.83 (0.76-10.57)	2.11 (0.47-9.34)	-
PA=distacco di placenta; (PA); PE= preeclampsia; IUGR= ritardo di crescita intrauterina; SGA= ridotta età gestazionale (SGA)						

Tabella 5  
Associazione tra trombofilia e complicanze placenta-mediate (Robertson et al 2006)  
Modificata da ref 25

centa, si tratta di un'associazione debole ed incostante, in cui il fattore trombofilia può avere al più un ruolo marginale, ed in associazione con altri fattori, benchè non sempre identificabili. Ma...tutti i gatti non sono grigi, e tutte le trombofilie non sono uguali. Possibili associazioni complicanze mediate dalla placenta e trombofilie ereditarie congenite più gravi, come il difetto di ATIII, PC, PS o la doppia eterozigosi o omozigosi per FV L o F II 20210A rimangono incerte in quanto questi difetti sono estremamente rari e scarsamente rappresentati negli studi.

Inoltre un discorso a parte merita la trombofilia acquisita costituita dalla presenza di APL, gruppo eterogeneo di autoanticorpi diretti contro proteine del plasma leganti i fosfolipidi. Gli APL comprendono il lupus anticoagulant (LAC), gli anticorpi anticardiolipina (ACL) e anti beta-2 glicoproteina (B2GP), ed sono significativamente associati sia con trombosi arteriose e venose sia con patologie ostetriche, specie l'abortività ricorrente precoce [28]. L'associazione tra APL e complicanze relate alla gravidanza è stata riconosciuta e inclusa nei criteri diagnostici Sapporo per la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) [28].

Una trattazione approfondita della APS ostetrica esula dagli obiettivi di questa review, in quanto le donne che ne sono affette sono quasi sempre riferite a Centri altamente specializzati nel trattamento di questa complessa patologia. La positività per APL è riscontrata in almeno il 15% delle donne con un'anamnesi positiva per tre o più perdite di gravidanza consecutive, rispetto al 3% delle donne in età fertile non selezionate. Pazienti con APL e perdita di gravidanza ricorrente ( $\geq 3$  consecutive, altrimenti inspiegabile, perdite di gravidanza prima di 10 settimane di gestazione o una perdita fetale dopo 10 settimane) sembrano essere a maggior rischio di altre complicanze mediate dalla placenta, ma la significatività di questa associazione dipende dal disegno dello studio (caso-controllo o di coorte).

Altri due elementi importanti di cui tenere conto nella pratica clinica sono il tipo di APL ed i titoli anticorpali, come illustrato in una meta-analisi, in cui la LAC positività ha una maggiore correlazione con la perdita di gravidanza <24 settimane gestazione (OR 7.79, IC 95% 2.30-26.45), seguita da IgG ACL a titolo moderato-alto (OR 4.68, 95% IC 2.96-7.40), mentre non si osserva nessuna correlazione statisticamente significativa per la positività B2GP (OR 2.12, 95% IC 0.69-6.53). Inoltre, titoli anticorpali di ACL e B2GP più di quattro volte il limite superiore della norma (ULN) risultano associati ad esiti maggiormente sfavorevoli rispetto a quelli con titoli <4 volte ULN (65% vs. 22.9%,  $P = 0.003$ ) [29].

Non c'è dubbio che la valutazione di questi test sia complessa e scivolosa, quindi da riservare a specialisti del settore, ma il messaggio che ne possiamo/dobbiamo ricavare è comunque di grande cautela prima di "etichettare" una donna come "malata" di APS solo per una storia ostetrica positiva ed un asterisco negli esami di laboratorio, il che succede molto meno di rado di quello che può sembrare.

Dopo queste premesse epidemiologiche, che ridimensionano molto il ruolo della trombofilia congenita nelle patologie placentari, è realisticamente difficile attendersi che un trattamento farmacologico che agisca su un fattore di rischio così modesto possa avere effetti positivi su un end-point così importante

e complesso come l'esito della gravidanza.

Nel corso degli ultimi 20 anni numerosi studi hanno affrontato il tema dell'uso delle EBPM per ridurre il rischio di complicanze della gravidanza placentare-mediate. Si è trattato di studi molto eterogenei riguardo alle popolazioni, ai trattamenti ed agli end-point analizzati, spesso non controllati, e dai quali è difficile ricavare un'idea di fondo.

Ci ha provato nel 2013 il gruppo della Cochrane con una meta-analisi che ha analizzato 10 studi (9 dei quali con EBPM nel gruppo di trattamento, da sola con antiaggreganti) che includevano complessivamente più di 1000 donne. Questa meta-analisi dimostrava un'efficacia dell'EBPM rispetto al rischio di mortalità prenatale (sei studi, 653 donne; RR 0.40; 95% IC 0.20-0.78), parto pretermine prima di 34 (tre studi; 494 donne; RR 0.46; 95% IC 0.29 - 0.73) e 37 settimane (cinque studi; 621 donne; RR 0.72; 95% IC 0.58-0.90). Per contro, nessun beneficio era stato visto per PET (RR 0.38, 95% IC 0.10-1.40) o PA (RR 0.41, 95% IC 0.27-0.61) [30]

Ma...le cose cambiano, e nel mondo della medicina basata sulle prove di efficacia a volte in modo radicale, e anche un po' confondente. Nel 2016 veniva pubblicata su Lancet un'altra meta-analisi che includeva 963 donne in 8 trial randomizzati (e questo è un elemento non trascurabile), 480 assegnate al trattamento con EBPM e 483 al trattamento di controllo; ben il 42% delle donne incluse aveva un qualche difetto trombofilico [31]. Nel complesso il trattamento con EBPM non riduceva il rischio dell'end-point primario composito (PE, PA, SGA  $\leq 5^\circ$  percentile, abortività tardiva  $\geq 20$  settimane): 62 eventi su 444 donne [14%] nel gruppo EBPM versus 95 eventi su 443 donne (22%) nel gruppo senza EBPM, differenza assoluta -8%, 95% IC -17.3 - 1.4,  $p=0.09$ ; RR 0.64, 95% IC 0.36-1.11,  $p=0.11$ ). L'analisi ha dimostrato una notevole eterogeneità fra studi monocentrici e multicentrici: infatti, mentre negli studi monocentrici l'EBPM si dimostrava efficace su quasi tutti gli outcome considerati, quest'effetto non si osservava in quelli multicentrici (tranne che per la PA), evidenziando come il disegno dello studio può condizionare significativamente i risultati.

Questa differenza fra studi monocentrici, cui l'EBPM era efficace, e multicentrici, in cui l'EBPM non era efficace, era conservata anche se si analizzavano separatamente le donne trombofiliche e quelle non trombofiliche. Per contro, l'analisi cumulativa di tutti gli studi indicava una efficacia del trattamento con EBPM solo nella popolazione non trombofilica, il che appare decisamente controintuitivo.

Gli Autori concludevano che l'EBPM non sembra ridurre il rischio di complicanze della gravidanza mediate dalla placenta nelle donne a rischio (per trombofilia e/o per pregressa patologia ostetrica), anche se le limitate dimensioni degli studi potrebbero far perdere piccoli benefici di questo trattamento in particolari sottogruppi di donne, caratterizzate per tipo di trombofilia o per problematica ostetrica.

Una recente meta-analisi ha portato un ulteriore, duro colpo alla speranza che le EBPM possano migliorare l'esito delle gravidanze successive in donne trombofiliche che hanno una storia di abortività.

Questo lavoro, pubblicato nel 2016, ha analizzato 8 trial randomizzati controllati che hanno confrontato EBPM vs non EBPM in 483 donne trombofiliche con abortività tardiva (dopo la 10 settimana) o precoce ricorrente (>2 eventi prima



della 10 settimana), dimostrando che l'uso di EBPM non portava benefici in termini di nati vivi (RR 0.81; 95% IC, 0.55-1.19; P=0.28) [32]

Gli Autori si spingevano anche a formulare raccomandazioni, che riportiamo integralmente perché per quanto deboli possono aiutare a mettere qualche punto fermo in questa materia così complessa e sfuggente.

Raccomandazione 1: in donne con pregressa abortività tardiva (dopo la 10 settimana) o precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), si suggerisce di NON eseguire la ricerca di una trombofilia congenita (Grade 2B, raccomandazione debole basata su evidenze di qualità moderata)

Raccomandazione 2: in donne con pregressa abortività tardiva (dopo la 10 settimana) si raccomanda di NON utilizzare EBPM per prevenire l'abortività ricorrente (Grade 1B, raccomandazione forte basata su evidenze di qualità moderata)

Raccomandazione 3: in donne con pregressa abortività precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), si suggerisce di utilizzare EBPM per prevenire l'abortività ricorrente (Grade 2B, raccomandazione debole basata su evidenze di qualità moderata)

In sintesi, gli Autori ribadiscono che la trombofilia congenita non costituisce un versante su cui si possa intervenire in modo efficace con trattamenti farmacologici per risolvere il problema dell'abortività precoce tardiva o precoce ricorrente, anche se per quest'ultima le evidenze sono meno stringenti, il che forse lascia un piccolo spazio di manovra per singoli casi molto selezionati.

### **Questo per quanto riguarda la trombofilia congenita, ma che dire per quella acquisita, vale a dire la APS?**

Qui ci muoviamo in un ambito apparentemente più sicuro, in quanto autorevoli Linee Guida [23] raccomandano con forza (Grade 1B) il trattamento con EBPM a dosi profilattiche + aspirina alle dosi di 75-100 mg/die per tutta la durata della gravidanza per le donne con l'abortività ricorrente associata ad APS. Così dicono le linee guida, e così faremo noi se dovessimo gestire questa complessa problematica, che peraltro in genere viene riferita ai Centri di eccellenza presenti sul territorio nazionale. Se volessimo complicarci la vita potremmo osservare che in realtà anche nel setting della APS i dati sull'efficacia dell'EBPM non sono poi così solidi, perché si riferiscono a studi datati, di dimensioni modeste, che non hanno mai avuto un braccio con solo placebo, e che comunque non permettono di rispondere a interrogativi clinici importanti, quali ad esempio come trattare le donne con positività per APA ed un solo aborto precoce, o quelle con positività anticorpale a basso titolo [28].

Tutto vero, ma lasciamo volentieri questi dubbi agli esperti del settore, ed agli studi che speriamo possano portare nel futuro nuove evidenze a sostegno delle scelte cliniche quotidiane.

Rimane infine da affrontare il delicato tema dell'uso delle EBPM nell'ambito della procreazione medicalmente assistita. Abbiamo già affrontato questo argomento per quanto riguarda il rischio materno di TEV associato ai trattamenti ormonali utilizzati durante queste procedure, ma rimane da considerare il versante fetale, alla luce delle considerazioni fisiopatologiche che abbiamo condiviso sul ruolo della coagulazione nell'impianto e nello sviluppo della placenta. In analogia con quanto

abbiamo visto per le patologie placentari, ci si può chiedere se vi sia un nesso fra trombofilia e fallimenti delle procedure di PMA, e successivamente se le EBPM, anche grazie al loro effetto antiinfiammatorio oltre che anticoagulante, possano avere un effetto positivo sull'esito delle gravidanze ottenute mediante queste tecniche.

Al primo quesito ha provato a rispondere una metanalisi del 2011, che ha valutato 33 studi, tutti di scarsa qualità metodologica, per complessive 6092 pazienti. Ancora una volta il disegno degli studi ha condizionato i risultati: infatti solo gli studi caso-controllo trovavano un'associazione fra la mutazione FV L e il fallimento delle procedure di PMA, mentre quelli prospettici di coorte (in genere, metodologicamente più solidi) non identificavano nessuna correlazione fra trombofilia ed esiti della PMA [33].

Come nella sessione precedente, la mancanza di una correlazione sicura fra problematiche coagulative e problematiche della PMA raffredda l'entusiasmo per l'uso delle EBPM in questo setting, ma che cosa dice la letteratura a questo proposito?

Al solito, guardiamo alla Cochrane e troviamo una revisione sistematica che ha valutato tre trial per complessive 386 donne che avevano ricevuto EBPM durante le procedure di PMA o dopo la raccolta di ovociti o al momento del transfer dell'embrione.

Un primo problema nasce dalla grande eterogeneità delle popolazioni incluse: un trial aveva incluso donne senza difetti trombofilici al loro primo ciclo di IVF, un altro donne con almeno due precedenti cicli di PMA senza esito e un terzo donne trombofiliche. Già da questa premessa è facile pensare che i risultati, quali che siano, difficilmente possono essere trasferiti con buona confidenza a tutta la popolazione delle donne che ricevono procedure di PMA [34].

Come se non bastasse, ci si mette di mezzo anche la statistica, perché in questa revisione sistematica l'uso di EBPM peri-impianto migliorava la percentuale di nati vivi rispetto al placebo o a nessun trattamento se si utilizzava un modello statistico a effetto fisso (OR 1.77, 95% IC 1.07 - 2.90, evidenza di qualità molto bassa), ma se utilizzava un modello ad effetto casuale l'uso di EBPM non si dimostrava più efficace (OR 1.85, 95% IC 0.80 - 4.24). Per di più, gli studi erano molto eterogenei per quanto riguarda l'analisi dell'end-point "nati vivi" (I<sup>2</sup> = 51%). Eventi avversi come emorragie e piastrinopenia (entrambe non meglio definite) erano riportate nel 5-7% del gruppo trattato con EBPM, ma nessuno degli studi li registrava in modo accurato, per cui non è possibile esprimere un giudizio sulla effettiva sicurezza del trattamento eparinico.

Gli Autori nelle loro conclusioni sottolineavano che non è chiaro se l'uso di EBPM possa migliorare l'esito delle procedure di PMA, in quanto i risultati in termini di efficacia dipendevano dal modello statistico utilizzato, il che (senza entrare in un dibattito molto tecnico) suggerisce a buon senso che se anche un effetto c'è, sia al più modesto. Sull'altro piatto della bilancia c'è la sicurezza, che non era possibile stabilire con buona affidabilità per la carenza dei dati raccolti negli studi. Pertanto, secondo questa revisione sistematica Cochrane, le evidenze disponibili non giustificano l'uso delle EBPM nell'intento di migliorare l'esito delle procedure di PMA, se non nel contesto di trial clinici multicentrici, randomizzati e controllati contro placebo, in doppio cieco, adeguatamente disegnati.

In realtà esistono in letteratura anche segnalazioni abbastanza difformi dalle conclusioni di questa revisione sistematica. Il gruppo italiano di San Giovanni Rotondo, ad esempio, ha pubblicato uno studio prospettico su 595 donne che avevano ricevuto almeno una procedura di PMA. In queste donne, la decisione se somministrare EBPM (enoxaparina o nadroparina a dosi profilattiche) fino alla fine del primo trimestre o altri trattamenti era lasciata allo specialista Ginecologo di riferimento. 180 donne (30.3%) per un totale di 342 cicli (27.7%) avevano ricevuto aspirina, 46 donne (7.7%) per un totale di 64 cicli (5.2%) solo EBPM e 12 donne (2%) per un totale di 16 cicli (1.3%) EBPM + aspirina. L'uso di EBPM era associato ad una maggiore probabilità di gravidanze "cliniche" sia se il farmaco era utilizzato da solo ( $p=0.005$ , OR: 2.6, 95% IC: 1.3–5.0) sia in associazione con aspirina ( $p=0.003$ , OR: 4.9, 95% IC: 1.7–14.2). Da notare come la presenza di una trombofilia congenita o acquisita non modificava l'esito delle procedure di PMA.

Per quanto interessante, anche perché riferito ad una popolazione italiana, lo studio ha diversi limiti metodologici, quali la mancanza di randomizzazione del trattamento e la modesta numerosità della coorte trattata con EBPM (58 donne per un totale di 80 cicli), il che ha indotto gli Autori ad una conclusione molto cauta, in cui il beneficio della profilassi antitrombotica nelle procedure di PMA viene ipotizzato, ma non dato per assodato.

## CONCLUSIONI

Quindi: EBPM in gravidanza, quando?

In estrema sintesi:

- » **Raramente per prevenire il TEV** per 6 settimane nel puerperio in donne con trombofilia ereditaria moderata (es eterozigosi per FV Leiden), specie se associata a storia familiare positiva. Il beneficio di questo atteggiamento abbastanza aggressivo non è chiaramente definito, per cui vanno tenute in grande considerazione le preferenze della paziente, ed eventuali effetti negativi anche modesti dell'EBPM, nel bilanciare rischi e benefici di un trattamento farmacologico.
- » **Molto raramente per prevenire il TEV** per tutta la durata della gravidanza e per 6 settimane nel puerperio in donne con pregresso TEV e/o trombofilia ereditaria o acquisita grave, specie se associata a storia familiare positiva
- » **Quasi mai per migliorare l'esito della gravidanza** in donne con pregressa patologia placentare e trombofilia, perché le evidenze di efficacia sono sostanzialmente molto modeste ed il trattamento eparinico per tutta la gravidanza è sicuramente molto invasivo. Le evidenze a sfavore delle EBPM sono meno forti per quanto riguarda abortività precoce ricorrente (>2 eventi prima della 10 settimana), ma anche in quest'ambito l'utilizzo dell'EBPM va riservato a casi molto selezionati, e dopo avere discusso approfonditamente con la donna rischi e benefici, e le scarse evidenze, di questo trattamento. Fanno eccezione le donne con abortività ricorrente nell'ambito di una APS, nelle quali sostanzialmente è raccomandabile l'uso di EBPM in associazione ad aspirina.

- » **Mai di routine per migliorare l'esito della gravidanza** in donne sottoposte a PMA. In casi selezionati l'uso di EBPM si può cautamente considerare anche in questo setting, sempre con le stesse avvertenze viste prima.
- » **Mai**, e per quanto scontato possa essere vale la pena ricordarlo, senza prendersi un adeguato tempo e lo spazio per esaminare con la donna interessata le conoscenze ed i loro limiti, in modo onesto e comprensibile, con grande onestà intellettuale e senza la pretesa di spacciare per certezze assolute quelle che sono nostre convinzioni, per quanto meditate.

La Gazzetta Ufficiale 183 del 6/8/2016 ha inserito le EBPM nell'elenco dei medicinali per uso umano erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, con l'indicazione della profilassi del tromboembolismo in gravidanza e puerperio per le pazienti a rischio, con i seguenti criteri di inclusione:

1. pregresso evento tromboembolico venoso idiopatico o in corso di trattamento con estro-progestinici indipendentemente dalla presenza di trombofilia (profilassi);
2. pregressi aborti ricorrenti altrimenti non spiegabili (definiti come un numero 2: 3, o di 2 in presenza di almeno un cario tipo fetale normale) in presenza di documentata trombofilia congenita o acquisita (profilassi);
3. una o più morti endouterine del feto (MEF), definita come perdita fetale occorsa dalla 20a settimana di gestazione in poi di un feto morfologicamente normale (profilassi);
4. precedente pre-eclampsia severa, ritardo di crescita intrauterino e distacco di placenta normalmente inserita «sine causa» (profilassi);
5. valvole cardiache meccaniche: dalla positivizzazione del test di gravidanza fino alla fine del primo trimestre (10-14 settimane circa) e dalla 34 settimana fino al parto. Dalla 14 alla 34 settimana secondo il giudizio del clinico e dopo condivisione con la paziente (trattamento).

Questa importante determina ha tolto la problematica dell'uso off label delle EBPM in gravidanza, ma ovviamente non significa che si debbano usare in ognuno dei casi previsti dai criteri di inclusione.

Si tratta comunque di una terapia impegnativa, per quanto ragionevolmente sicura, che comporta se non altro un totale di quasi 300 punture sottocute se estesa a tutta la gravidanza e al puerperio, vale a dire una medicalizzazione da non sottovalutare, e da riservare a quei casi in cui il rapporto rischio beneficio ci pare ragionevolmente accertato in base alle considerazioni fisiopatologiche che abbiamo condiviso nel corso di questa mini-review.

Non c'è dubbio che nella decisione di affrontare questo trattamento la consulenza dell'esperto in emostasi e trombosi abbia un ruolo importante e vada richiesta ogni volta che sia possibile. Nello stesso tempo però è evidente che il referente della donna per tutte le problematiche della gravidanza è e rimane il Ginecologo di fiducia, al quale spetta il compito non facile di raccordare tutte le valutazioni specialistiche e calarle nel contesto clinico della singola paziente, che conosce meglio di

ogni consulente, che non può che avere una visione parziale del problema.

Questo prezioso lavoro di raccordo, in una prospettiva diremmo quasi olistica, richiede necessariamente una competenza del Ginecologo anche su tematiche non propriamente del suo ambito, per riuscire a parlare un linguaggio comune con gli

specialisti coinvolti e per indirizzare al meglio le scelte delle donne.

Speriamo, con questa mini-review, di aver contribuito anche in minima parte allo sviluppo di questa conoscenza condivisa, fondamentale per trattare in modo appropriato le nostre pazienti.

---

### {BIBLIOGRAFIA}

1. O'Riordan MN and Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 385–396.
2. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E et al. for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266–73.
3. Virkus RA, Lokkegaard EC, Lidegaard O et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperal period. A study of 1210 events. *Acta Obstetrica and Gynecologica Scandinavica* 2013; 92: 1135–1142.
4. CMACE. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG* 2011; 118, 1–203.
5. Jacobsen AF, Skjeldestad FE and Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6, 905–912.
6. Guimicheva B, Czuprynska J and Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2015; 168:163–74.
7. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005; 3: 949–954.
8. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *British Journal of Haematology* 2006; 135: 386–391.
9. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; UK Obstetric Surveillance System. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115:989–999.
10. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005; 143:697–706.
11. Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest* 2016; 150:572–9.
12. Sennström M, Rova K, Hellgren M. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1045–1052.
13. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017 Oct 26;359:j4452
14. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:610–615.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. Available on line at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/> Last accessed 13.01.2018.
16. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 897–906.
17. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A et al; EThIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237–45.
18. Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008; 122: 478–84.
19. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K et al. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis* 2011; 2011: 652796.
20. Testa S, Passamonti SM, Paoletti O et al. The 'Pregnancy Health-care Program' for the prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 129–134.
21. Greer IA and Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–407.
22. Arbuthnot C, Browne R, Nicole S et al. A double centre retrospective study into rates of postpartum haemorrhage in women on low molecular weight heparin. *Br J Haematol* 2017;176:141–14.
23. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141, e691S–e736S.



24. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol* 2015;168:619-638.
25. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132: 171-196.
26. Lykke JA, Bare LA, Olsen J et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1320-1325.
27. Rodger MA, Walker MC, Smith GN et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014;12, 469-478.
28. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 795-813.
29. Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1428-1433.
30. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC and Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (7); CD006780.
31. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet* 2016; 388:2629-2641.
32. Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127:1650-1655
33. Di Nisio M, Rutjes AWS, Ferrante N et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011;118:2670-2678
34. Akhtar MA, Sur SD, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD009452
35. Grandone E, Villani M, Tiscia GL, Dentali F, Colaizzo D, et al. Clinical Utility of Antithrombotic Prophylaxis in ART Procedures: An Italian Experience. *PLoS ONE* 2014;9: e97604.

# La terapia ormonale sostitutiva e il ruolo del progesterone e dei progestinici

Alba Manzo, Antonella Napolitano, Alessia Prati, Giulia Despini,  
Martina Caroli, Veronica Tomatis, Alessandro D. Genazzani  
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,  
CLINICA OSTETRICA-GINECOLOGICA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

## ABSTRACT

{ITA} La terapia ormonale sostitutiva ha conosciuto un progressivo miglioramento negli anni, oggi infatti è possibile utilizzare diverse molecole e diverse tipologie di trattamento in base alle caratteristiche della paziente, in modo da rendere la TOS “personalizzabile”. Le più recenti terapie comprendono i SERMs, il Tibolone, il DHEA, e l’associazione Estrogeni coniugati/ Basedoxifene classificata come TSEC (Tissue selective Estrogen Complex). Ma vi sono progressi anche nel campo della TOS estroprogestinica: il Progesterone, che per anni è stato utilizzato solo per l’effetto protettivo sull’endometrio, si è visto essere dotato di molte altre caratteristiche intrinseche che possono essere di beneficio per la paziente sia in termini di opzioni terapeutiche che di profilo di sicurezza. I recettori per il Progesterone sono infatti presenti in molti organi del corpo, mediando una miriade di effetti metabolici. Di particolare importanza è l’effetto del Progesterone e dei suoi metaboliti (soprattutto l’Allopregnolone) sul SNC, risultando coinvolti nei processi autonomici, cognitivi, e di regolazione del tono dell’umore. La TOS estro-progestinica è in grado di agire sulla sintesi di questi neurosteroidi, supportando il suo ruolo positivo nei confronti dei disturbi cognitivi e del tono dell’umore tipici del climaterio. È fondamentale conoscere l’attività dei progestinici per rendere questa terapia sempre più efficace sulle singole problematiche che la donna in menopausa presenta.

{ENG} Hormone replacement therapy has experienced a progressive improvement over the years: today it is possible to use different molecules and different types of treatment according to the characteristics of the patient, in order to “tailor” HRT. The most recent therapies include SERMs, Tibolone, DHEA, and the association Conjugate Estrogen/Basedoxifene classified as TSEC (Tissue selective estrogen Complex). However there are some news on the side of HRT: Progesterone, which for years has been used only for the protective effect on the endometrium, is endowed with many other intrinsic features that are positive for the patient in terms of therapeutic options and safety profile. Progesterone receptors are in fact present in many organs of the body, mediating a myriad of metabolic effects. Particularly important is the effect of Progesterone and its metabolites (especially Allopregnolone) on the CNS, which are involved in autonomic, cognitive, and mood-regulating processes. The estroprogestin HRT promotes the synthesis of these neurosteroids, supporting its positive role in relation to cognitive and mood disorders typical of the climate. It is essential to know the activity of progestins to make this therapy more and more effective on the individual problems that afflicts the menopausal woman.

## INTRODUZIONE

**L**a terapia ormonale sostitutiva (TOS) prescritta in donne con sintomatologia climaterica in menopausa recente (meno di 10 anni) e/o con meno di 60 anni comporta moltissimi benefici per la qualità della vita e la salute della donna riducendo molto i rischi che essa comporterebbe. Questa evidenza non è stata accettata da una gran parte della comunità scientifica. Infatti circa 15 anni fa la pubblicazione dello studio WHI ha creato moltissimo clamore sostenendo effetti negativi e numerosi rischi correlati alla TOS, portando ad un drammatico “non uso” della terapia in donne che entravano in menopausa anche con disturbi di grado severo. Fortunatamente molte re-analisi hanno fatto chiarezza sui reali rischi e benefici della terapia ormonale a lungo termine relativamente alle tante patologie che insorgono con la menopausa; di fatto tutte le più importanti comunità scientifiche che si occupano di salute della donna concordano oggi sull’utilizzo della TOS

come una grande opportunità di prevenzione oltre che di cura nelle donne in menopausa.

La TOS ha attraversato una significativa evoluzione negli ultimi 40 anni, e soprattutto dopo la pubblicazione del WHI, si è orientata sull’uso di bassi dosaggi di estrogeni e di progestinici quanto più simili al Progesterone naturale.

Va detto che bisogna considerare la TOS come una terapia “modulabile” in termini di classe farmacologica, dosaggio, via di somministrazione, tempistica di trattamento. Essa deve essere personalizzata in base alla paziente che ci si trova di fronte, sulle caratteristiche bio-mediche, sulle problematiche che essa presenta, tenendo anche in considerazione le sue variabili psicosociali. La scelta del tipo di terapia e della somministrazione deve essere individualizzata e regolarizzata in base agli obiettivi del trattamento, alle preferenze della paziente e al profilo di sicurezza; il dosaggio inoltre deve essere il minore appropriato ed efficace e bisogna sempre tener conto del bilancio rischi-

benefici nel tempo.

Oltre alla terapia ormonale sostitutiva classica con estrogeni (Estradiolo o estrogeni coniugati) e progestinici, esistono molte altre molecole che possono essere usate in alcune tipologie di pazienti con diverse caratteristiche: tra queste annoveriamo i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERMs) come l'Ospemifene utilizzato nel trattamento dell'atrofia vulvo vaginale; il Tibolone, steroide sintetico dalle proprietà estrogeniche, progestiniche ed androgeniche appartenente alla famiglia degli STEAR; il DHEA, un precursore degli androgeni migliora molti aspetti legati all'invecchiamento e alla menopausa come la funzione sessuale e il benessere generale [1]. A questi si è aggiunta da poco tempo una nuova combinazione classificata come TSEC (Tissue Selective Estrogen Complex) costituito da un'associazione di estrogeni coniugati e Basedoxifene, che ha segnato un importante passo avanti sia sul profilo della tollerabilità che della sicurezza [2].

### PROGESTINICI DI SINTESI NELLE TERAPIE COMBinate

**L**e terapie ormonali "classiche" abbinano l'estrogeno (che svolge l'azione attiva nel contrastare le problematiche sintomatologiche e cliniche della menopausa) ad un progestinico per la protezione endometriale dal rischio eventuale di iperplasia e di sviluppo di cancro dell'endometrio, ma anche per controllare il sanguinamento mestruale ed evitare i sanguinamenti anomali [3]. Le più recenti acquisizioni in campo scientifico tuttavia hanno aperto nuovi scenari sugli effetti del Progesterone sull'organismo oltre a quelli conosciuti sull'utero. I recettori per i progestinici sono infatti presenti in quasi tutti gli organi del corpo umano, mediando una miriade di effetti metabolici e regolando tantissime funzioni d'organo e d'apparato.

I progestinici utilizzati nella TOS inoltre, ad eccezione del progestinico micronizzato che è del tutto simile a quello naturale prodotto dall'organismo, presentano molte differenze tra loro nella struttura chimica, nella farmacodinamica, nel metabolismo, nella farmacocinetica e nella potenza d'azione[4]. Infatti, i progestinici di sintesi possono derivare dal Testosterone (derivati del 19-nortestosterone come il Noretisterone, Levonorgestel, Dienogest e Gestodene), dal 17-OH-Progesterone o Idrossiprogesterone (come il Medrossiprogesterone acetato, Ciproterone acetato e Clomadinone), dal 19-Norprogesterone (come il Nomegestrolo acetato) o dallo Spironolattone (Drospirenone).

La loro differente struttura quindi può influenzare l'attività per il recettore del Progesterone ma anche per altri recettori steroidei come il recettore per gli androgeni, per gli estrogeni, e per i mineralcorticoidi, inducendo effetti biologici molto diversi da quelli del Progesterone naturale [5] (Tabella 1):

- » Quelli derivati del Progesterone non hanno effetti androgenici, mostrano un effetto minimo o nullo su importanti parametri metabolici quali il profilo lipidico, nessuna influenza significativa sull'affinità di legame di SHBG; presentano proprietà antiandrogeniche, a seconda della molecola usata;
- » Quelli derivati del Testosterone, invece, si distinguono per una buona biodisponibilità orale, un forte effetto progestinico sull'endometrio, un'adeguata stabilizzazione del ciclo e la presenza di variabili effetti sistemici androgenici;
- » Quelli derivati dello Spironolattone, soprattutto il Drospirenone, hanno un effetto natriuretico e ipotensivo, per cui può rappresentare una prima scelta per le donne con ipertensione borderline e/o con tendenza alla ritenzione idrica.

La scelta del tipo di terapia deve quindi tener conto dell'azione del progestinico contenuto in essa e degli eventuali effetti in organi target extra-gonadici, al fine di rendere la terapia quanto più possibile "mirata" sulle problematiche presentate dalla paziente.

### NUOVE MOLECOLE IN TEMA DI TOS

**C**on lo sviluppo di nuovi composti estroprogestinici la comunità scientifica è sempre più orientata all'utilizzo di molecole che associno all'effetto progestinico sull'endometrio anche altre caratteristiche intrinseche che possano essere di beneficio per la paziente sia in termini di opzioni terapeutiche che di profilo di sicurezza. Di seguito presentiamo un breve excursus dei più recenti composti utilizzati nella TOS con le loro caratteristiche principali.

#### Dienogest

Il Dienogest è un derivato del 19-nortestosterone che combina le proprietà farmacologiche dei 19-nortestosterone-derivati con quelle del 17-OH-Progesterone, permettendo così un'elevata sensibilità per i recettori del Progesterone ed un potente effetto progestogenico sull'endometrio. Diversamente però dagli altri composti della classe dei derivati del 19-norte-

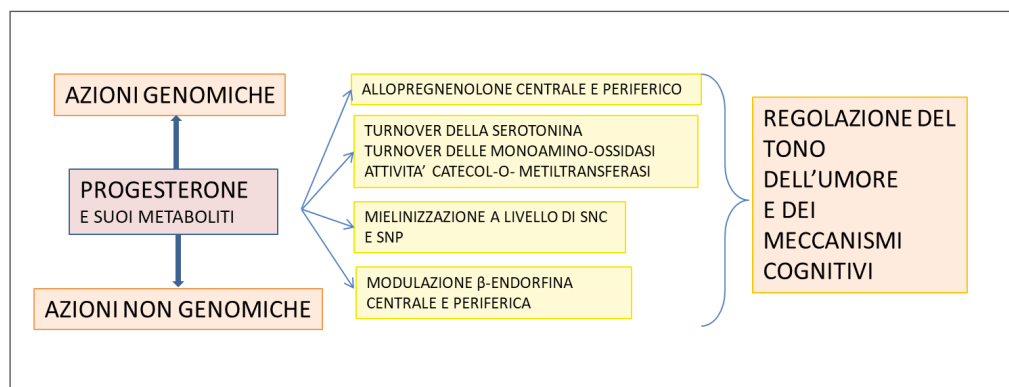


Tabella 1  
Proprietà biologiche dei progestinici [6]

stosterone, il Dienogest non presenta effetti androgenici, anzi ha proprietà anti-androgeniche, alle quali associa minimi cambiamenti nei livelli sierici di lipidi e carboidrati, con ridotto impatto metabolico sull'organismo [8, 9]. Ha un assorbimento rapido e viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, con una breve emivita di circa 10 ore, che assicura bassi rischi di accumulo in circolo [10].

Il Dienogest agisce a livello dell'utero provocando una decidualizzazione e successiva atrofia progressiva del tessuto endometriale, mostrando un effetto benefico anche sui sanguinamenti anomali. Esso è dotato inoltre di un effetto anti-proliferativo sul tessuto endometriale tramite un'azione diretta, indipendente dai recettori del Progesterone, e possiede anche caratteristiche anti-infiammatorie e anti-angiogenetiche. Per queste proprietà il Dienogest viene largamente utilizzato nella terapia medica dell'endometriosi, portando ad una riduzione quantitativa delle lesioni endometriosiche ed a una diminuzione progressiva del dolore pelvico cronico. Nella TOS il Dienogest viene associato con il dosaggio di 2 mg all'Estradiolo valerato 1 mg, in terapia combinata continua.

Lo studio condotto da Endrikat et al. ha dimostrato come l'utilizzo di questa associazione induca una importante e significativa riduzione della sintomatologia vasomotoria moderata e severa, e in un altro studio del medesimo autore si è visto che il suo impatto metabolico è trascurabile, in particolare sul metabolismo dei lipidi [11, 12].

Rudolph et al. hanno invece valutato l'effetto di questa TOS sulla sindrome depressiva postmenopausale, dimostrando come vi sia una riduzione clinicamente rilevante della severità dei sintomi dopo 24 mesi di terapia in confronto al placebo [13].

#### Drospirenone

Il Drospirenone è un derivato del  $17\alpha$ -spironolattone ed ha un profilo farmacodinamico simile a quello del Progesterone. L'affinità del Drospirenone al recettore dei mineralcorticoidi è approssimativamente 5 volte quella dell'Aldosterone [13], ciò risulta in un effetto natriuretico a lungo-termine.

Nella TOS il Drospirenone con dosaggio di 2 mg è associato ad 1 mg di  $17\beta$ -estradiolo. Tra le sue azioni, esso controlla la proliferazione endometriale portando ad atrofia dell'endometrio. Questa caratteristica favorevole sul tessuto endometriale è dovuta ad un meccanismo proapoptotico indotto dal Drospirenone sull'epitelio ghiandolare [14].

La caratteristica importante del Drospirenone è l'azione antimineralcorticoidi e antiandrogenica [15]. In un trial multicentrico placebo-controllato sull'utilizzo di Drospirenone/Estradiolo nelle donne in postmenopausa, è stata riscontrata

una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica nel gruppo in esame rispetto al placebo, rendendosi una valida opzione di trattamento ormonale sostitutivo nelle donne con ipertensione di grado lieve/moderato. Inoltre, questa combinazione è efficace nel combattere la sintomatologia climaterica, riducendo la frequenza delle vampate di calore, sudorazioni notturne, problemi del sonno, alterazioni del tono dell'umore e sintomatologia legata all'atrofia vulvovaginale. L'utilizzo di Drospirenone ha un impatto positivo sul peso corporeo, e migliora il profilo lipidico, creando quindi dei potenziali benefici anche a livello cardiovascolare [18, 19], andandosi a sommare all'effetto protettivo dell'estradiolo sul microcircolo [20].

#### TSEC

Il Tissue Selective Estrogen Complex è la "new entry" tra le TOS. Si tratta di un'associazione tra estrogeni coniugati 0.45 mg e Basedoxifene 20 mg, un SERM derivato dal Raloxifene. Gli estrogeni coniugati hanno molti effetti positivi sia sulla sintomatologia vasomotoria, riducendo la frequenza e la severità delle vampate di calore, sia sugli aspetti psicopatologici propri della menopausa, agendo in modo positivo sul tono dell'umore, sui disturbi del sonno e sulla libido. Le proprietà intrinseche del Basedoxifene inoltre permettono di avere un effetto nullo sull'endometrio e sulla densità mammaria, permettendo all'estrogeno presente nel composto di svolgere anche un'azione trofica sulla mucosa vaginale, prevenendo il fenomeno dell'atrofia vulvovaginale, e di diminuire la perdita di densità ossea tipica della menopausa. Il Basedoxifene è dotato infatti di un'azione estrogenica agonista a livello osseo e di una profonda azione antagonista a livello uterino, garantendo una neutralità sull'endometrio che permette di non utilizzare il progestinico per la protezione dell'utero [21, 22]. Un parametro fondamentale basato su molti studi preclinici è l'effetto antagonista del Basedoxifene sul tessuto mammario permettendo di ipotizzare un'azione neutrale sul rischio di sviluppare tumore della mammella [23]. La serie di studi SMART condotti per investigare gli effetti dell'associazione CE/BZA ha mostrato nessuna evidenza di modificazioni della densità mammaria e di mastodinia dopo 24 mesi di trattamento [23]. Anche per quanto riguarda il rischio tromboembolico non è risultato un aumento significativo, così come l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari. Inoltre è stato dimostrato un effetto positivo sul profilo lipidico (aumento del colesterolo HDL) ed un effetto neutro sulle variazioni del peso corporeo [24].

Tale composto si può dunque considerare come TOS di prima

Progestinico	Effetti					
	Progestogenico	Antiestrogenico	Antiandrogeno	Androgeno	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
Progesterone	+	+	(+)	-	(+)	+
Dienogest	+	+	+	-	-	-
Drospirenone	+	+	+	-	-	+
Nomegestrolo acetato	+	+	(+)	-	-	-

+ effetto positivo    (+) effetto debolmente positivo    - nessun effetto

Figura 1  
Effetti centrali del Progesterone

linea nelle pazienti in menopausa da meno di 10 anni (non isterectomizzate) nelle quali l'utilizzo di progestinici appare inappropriato o con un rapporto rischio-beneficio sfavorevole.

#### *Progesterone e Sistema Nervoso Centrale*

Alla luce di quanto esposto, è importante conoscere nella gestione della terapia ormonale sostitutiva la risposta biologica dei tessuti extragonadici alla somministrazione di steroidi sessuali, tema che risulta molto dibattuto attualmente dalla comunità scientifica. Se si utilizza una terapia estroprogestinica, ciò è particolarmente importante per la scelta del progestinico in virtù delle loro caratteristiche specifiche a seconda del tessuto con cui interagiscono. Questa specificità d'azione è importante anche nel sistema nervoso centrale (SNC) a livello del quale il Progesterone regola moltissime funzioni neuropsicologiche e neuroprotettive, oltre alla vita riproduttiva e sessuale della donna (Figura 1). L'azione del Progesterone è mediata sia da recettori nucleari (PR), sia da recettori di membrana [25], e i recettori nucleari esistono in diverse isoforme, di cui PR-A e PR-B sono le forme più rappresentate. Nel SNC sono presenti entrambe le isoforme, e sono localizzate soprattutto a livello di corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, cervelletto, locus coeruleus e cellule gliali, sottolineando il coinvolgimento del Progesterone nei processi che regolano le funzioni cognitive, il tono dell'umore e la memoria [25].

Oltre al classico meccanismo genomico, il Progesterone induce una più lenta azione a lungo termine sui neuroni attivando specifici recettori intracellulari che hanno la funzione di modulare la trascrizione genica e la sintesi di proteine, regolando quindi la produzione, il rilascio ed il metabolismo di molti neurotrasmettitori e dei loro recettori [26]. Inoltre molti studi hanno dimostrato come il Progesterone sia capace anche di interagire con recettori di membrana che regolano il tono oppioidergico, catecolaminergico, serotoninergico e GABAergico.

Ad esempio è stato rilevato un effetto inibitorio del Progesterone sul recettore Sigma 1, coinvolto nel potenziamento della risposta NMDA dei neuroni ippocampali e nel rilascio di Noradrenalina NMDA-mediato [27, 28]. Anche i recettori nicotinici per l'Acetilcolina sono inibiti dal Progesterone [29]. Inoltre, il suo metabolita principale, l'Allopregnenolone, agisce come agonista dei recettori GABA-A, avendo quindi un ruolo modulatore sul tono dell'umore, sullo stress, e sul comportamento agendo come ansiolitico, sedativo ed antiepilettico [30]. Per cui è assai probabile che nelle donne in menopausa la riduzione di Allopregnenolone sia coinvolta nell'insorgenza della sintomatologia climaterica e che la somministrazione di Progesterone abbia una funzione positiva sul tono dell'umore. È ben noto invece il ruolo del Progesterone sulla regolazione degli oppioidi endogeni, i quali esercitano segnali inibitori o eccitatori sui neuroni ipotalamici coinvolti nella secrezione del GnRH nel nucleo preottico. In particolare è stato ipotizzato che il Progesterone abbia un ruolo di controllo della sintesi e secrezione della  $\beta$ -endorfina, la quale svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema autonomo, endocrino e somatico, come la regolazione del ritmo sonno-veglia, della temperatura corporea, dei meccanismi di eccitamento sessuale e di piacere [31, 32, 33]. Inoltre la  $\beta$ -endorfina agisce inibendo la secrezione di LH-RH, diminuendo quindi il rilascio ipofisario di LH. La riduzione dei livelli circolanti di

$\beta$ -endorfina nelle donne in postmenopausa gioca quindi un ruolo importante nella genesi della disregolazione vasomotoria e l'insorgenza delle vampate di calore [34], ma anche nella patogenesi dei disturbi del tono dell'umore e delle disregolazioni nocicettive del periodo menopausale [35].

Sia i neuroni che le cellule gliali posseggono gli enzimi necessari per la sintesi di Progesterone e degli altri steroidi a partire dal colesterolo. Questi ormoni prodotti dal SNC prendono il nome di "neurosteroidi" ed esercitano importanti azioni regolatorie sui neuroni e sulla glia [36, 37]. È stato dimostrato che il Progesterone possiede importanti azioni neuroprotettive e neurotrofiche in risposta a danni neurotossici e ischemici soprattutto sulle cellule neuronali più a rischio come le cellule piramidali, le cellule del Purkinje e le cellule dopaminergiche del mesencefalo [38, 39].

In particolare, in uno studio condotto su femmine di ratto la somministrazione a lungo termine di Progesterone incrementava l'attività della Superossido-dismutasi (un enzima antiossidante) e riduceva la perossidazione lipidica [40]. Inoltre, il Progesterone aumenta l'espressione di proteine anti-apoptotiche come la Bcl-2 [41], modula il processo di infiammazione riducendo l'attivazione della microglia e inibendo la produzione di citochine proinfiammatorie [42], e stimola l'espressione di neurotrofine come il BDNF [43].

Il Progesterone inoltre è coinvolto nei processi di mielinizzazione, sintetizzato dalle cellule di Schwann e dalle cellule della glia in seguito ad un evento lesivo, e questa attività è di particolare importanza anche nei processi di invecchiamento neuronale, caratterizzato dalla perdita di mielina [44].

#### *Il ruolo dei progestinici di sintesi a livello cerebrale*

Durante la menopausa e ancor prima con il fenomeno dell'aging, i neurosteroidi subiscono importanti cambiamenti come conseguenza della ridotta produzione degli ormoni gonadici. Le alterazioni a livello dell'assetto estrogenico ed androgenico determinano modificazioni funzionali e disturbi correlati al sistema limbico, come ansia ed insonnia, alterazioni del tono dell'umore, emicrania e cefalea, stato depressivo, astenia, riduzione della libido, progressiva perdita della memoria fino alle vere e proprie demenze di tipo Alzheimer.

Nello stesso tempo anche altre funzioni del SNC vanno incontro a deterioramento, in particolar modo quelle associate all'ippocampo come la memoria, l'attenzione, la cognizione e il controllo autonomo [46]. In particolare, la transizione verso la menopausa è associata con una diminuzione dei livelli di Allopregnenolone, dovuto soprattutto alla riduzione della sintesi ovarica di Progesterone, e ciò supporta il suo ruolo nella fisiopatologia dei disturbi del tono dell'umore tipica del climaterio [47].

La terapia ormonale sostitutiva in menopausa è in grado di modificare i livelli circolanti di neurosteroidi, in particolare determina un aumento dei livelli di Allopregnenolone, mediando probabilmente gli effetti ansiolitici e sedativi della TOS, tramite l'attività sui recettori GABA-A. In particolare è stato dimostrato che l'Allopregnenolone possiede un effetto bifasico sulla modulazione del recettore GABAergico: a basse concentrazioni crea una reazione avversa ansiogenica, mentre ad alte concentrazioni si è rivelato avere un effetto positivo sul tono dell'umore [48].



Tuttavia, i progestinici sintetici disponibili oggi hanno effetti differenti sulla neurosteroidogenesi, alimentando l'ipotesi che queste molecole abbiano un'attività diversificata sulla biologia cerebrale. Ad esempio, i derivati del 19-Nortestosterone hanno un potere più basso nell'aumentare i livelli di Allopregnenolone rispetto ad altri progestinici come il Diidrogesterone o il Medrossiprogesterone acetato. È stato dimostrato che una terapia di 3 mesi con Estradiolo transdermico più Diidrogesterone nelle donne in menopausa ha mostrato livelli più alti di Allopregnenolone rispetto alla somministrazione di Estradiolo transdermico da solo o associato a Noretisterone acetato. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che o i 19nor-derivati come il Noretisterone o il Levonorgestrel non vengono metabolizzati completamente in Progesterone e conseguentemente in Allopregnenolone [25]. Tuttavia studi condotti su animali hanno dimostrato che il Noretisterone acetato e il Medrossiprogesterone acetato producono effetti ansiolitici sostenendo l'ipotesi che possano essere convertiti comunque in metaboliti neuroattivi [49].

Altri studi su ratti ovariectomizzati hanno mostrato come la somministrazione di progestinici differenti abbia effetti differenti sulla concentrazione di Allopregnenolone nelle diverse aree cerebrali prese in considerazione (corteccia frontale e parietale, ippocampo, ipotalamo, ipofisi). Risulta che il Progesterone sia attivo in tutte le aree cerebrali somministrato sia singolarmente che in associazione con Estradiolo. La stessa cosa vale per il Medrossiprogesterone acetato, aumentando la concentrazione di Allopregnenolone in tutte le aree cerebrali, soprattutto se associato ad Estradiolo [50]. Il Diidrogesterone incrementa la concentrazione di Allopregnenolone in modo dose-dipendente nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nell'ipotalamo, e anche per questa molecola l'azione risulta potenziata se somministrata unitamente all'Estradiolo. Ciò sembra essere dovuto alla stretta somiglianza del Diidrogesterone con il Progesterone, rendendolo un valido substrato per la cascata enzimatica responsabile della sintesi di Allopregnenolone [51]. Invece il Drospirenone sembra non avere effetto sulla produzione di Allopregnenolone, né a livello cerebrale né a livello sierico, mostrando un'azione neurometabolica neutrale [52]. Il Nomegestrolo acetato si è visto avere un effetto positivo sulla sintesi di Allopregnenolone solo a livello dell'ippocampo, ma se associato ad Estradiolo, potenzia l'azione anche a livello dell'ipotalamo e dell'adenoipofisi [53]. Questi studi quindi suggeriscono la combinazione con l'Estradiolo incrementa la risposta di alcune aree cerebrali coinvolte nella sintesi e secrezione di Allopregnenolone.

## IL DHEA COME FONTE DI NEUROSTEROIDI IN MENOPAUSA

Una menzione a parte merita un'altra molecola importante per la sintesi di neurometaboliti soprattutto in post menopausa: il DHEA. Con il fenomeno dell'aging si assiste ad un progressivo cambiamento funzionale a livello cerebrale e ipofisario, in particolare la diminuzione della sintesi dell'ACTH riduce la produzione del DHEA da parte della corteccia surrenalica.

Questa molecola agisce come una sorta di pre-ormone per la sintesi degli ormoni steroidei, e soprattutto in menopausa diventa una delle fonti principali per la produzione di androgeni, estrogeni e progesterone. Nel SNC il DHEA viene convertito a livello dei neuroni e delle cellule della glia in Testosterone tramite l'azione di due enzimi, la 3 $\beta$ -OHdeidrogenasi e la 17 $\beta$ -idrossisteroide ossidoreduttasi, quindi viene convertito in estradiolo dall'aromatasi, ubiquitaria a livello encefalico [54]. Tramite queste cascate enzimatiche, il DHEA risulta uno dei precursori principali per la sintesi di Allopregnenolone nell'encefalo. Inoltre è stato dimostrato che il DHEA incrementa anche i livelli centrali e sierici di  $\beta$ -endorfina [55]. La somministrazione di DHEA in menopausa si associa quindi a molti effetti positivi mediati da questi neurosteroidi: miglioramento delle funzioni cognitive, aumento della memoria e dei processi di apprendimento, riduzione dell'ansietà, effetto neurotrofico e neuroprotettivo, miglioramento della libido e del tono dell'umore [56]. Oltre alle azioni a livello centrale, la trasformazione del DHEA in estrogeni provoca un effetto positivo anche a livello della sintomatologia vasomotoria, del profilo lipidico [57], e conferisce effetti protettivi nei confronti del rischio cardiovascolare e nella prevenzione dell'osteoporosi [58]. Alla luce degli effetti positivi sul tono estrogenico e androgenico nella donna, l'utilizzo del DHEA sta prendendo sempre più piede come alternativa e/o integrazione alla terapia ormonale sostitutiva, grazie anche al suo effetto neutrale sull'endometrio e alla sua tollerabilità dal punto di vista metabolico.

## CONCLUSIONI

Il mondo della terapia ormonale sostitutiva è in costante e progressiva evoluzione, basandosi sempre di più sulla possibilità di rendere questa terapia il più personalizzata possibile, aumentando il profilo di sicurezza sul suo utilizzo, e orientandosi come un'arma di prevenzione oltre che di cura. In particolare abbiamo visto come i progestinici di sintesi possano influenzare moltissime funzioni cerebrali oltre a quelle riproduttive, regolando i processi cognitivi, l'affettività, il tono dell'umore, che condizionano la qualità di vita della donna specialmente in post-menopausa. È fondamentale conoscere quindi gli aspetti molecolari, l'attività recettoriale e il metabolismo dei singoli progestinici e quindi della specifica risposta biologica d'organo, per un utilizzo più consapevole delle terapie a disposizione, e in futuro per sviluppare molecole che si adattino sempre di più alle specifiche problematiche che interessano la donna in menopausa.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Davis SR, Panjari M, Stankzyc FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1642-53.
2. Pinkerton JV, Stovall DW. Bazedoxifene when paired with conjugated estrogens is a new paradigm for treatment of postmenopausal women. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19: 1613-21.
3. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2014; 142: 48-51.
4. Stanczyk F-Z. All progestins are not created equal *Steroid.* 2003; 68: 879-890.
5. Nilsen J, Brinton R-D. Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (provera) on nuclear mitogenactivated protein kinase signaling. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 10506-10511.
6. Modificata da: Table 2:
7. Santagni A. Rattighieri E. Prati A. Cheirchia E. Campedelli A. Despini G. Ricchieri F. Genazzani AD. Dienogest per la terapia medica dell'endometriosi. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologia.* 2013. Vol 7:20 24.
8. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth V.B Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104(23): 2826-2831
9. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1,2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 108(1):21-25.
10. McCormack P.L. Dienogest, A review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs* 2010; 70(16):2073-2088.
11. Endrikat J. Graeser T. Mellinger U. Ertan K. Holz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1mg estradiol valerate/2 mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas.* 2007; 58: 201-207
12. Endricat J. Lange E. Kunz M. Schmidt W. Graeser S. A one-year randomized double-blind, multicentre study to evaluate the effects of an oestrogen-reduced, continuous combined hormone replacement therapy preparation containing 1 mg oestradiol valerate and 2 mg dienogest on metabolism in postmenopausal women. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care.* 2007;12(3):229-239.
13. Rudolph I. Palombo-Kinne E. Kirsch B. Mellinger U. Breitbarth H. Graeser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric.* 2004; 7: 301-311.
14. E. Boschitsch, S. Mayerhofer, D. Magonetschnigg, Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone, *Climacteric* 13 (2010) 307-313.
15. A.E. Schindler, Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenization and hormonal contraception, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 112 (2004) 136-141.
16. R.A. Preston, W.B. White, B. Pitt, U. Bakris, P.M. Norris, V. Hanes, Effects of drospirenone/17 $\beta$ -estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women, *Am. J. Hypertens.* 18 (2005) 797-804.
17. Schurmann et al. *Climacteric* 2004;7:189-196
18. M. Mallareddy, V. Hanes, W.B. White, Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension, *Drugs Aging* 4 (2007) 453-466.
19. M. Gambacciani, C. Rosano, B. Cappagli, A. Pepe, C. Vitale, A.R. Genazzani, Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study, *Climacteric* 14 (2011) 18-24.
20. J. Knnuti, R. Kalliokoski, T. JanaTuinen, J. Hannukainen, K.K. Kalliokoski, J. Koskenouo, S.T. Lundt, Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris, *Am. J. Cardiol.* 99 (2007) 1648-1652.
21. Mirkin S. Archer DF. Taylor HS. Pickar JH. Komm BS. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause.* 2012; 21: 899-908.
22. Pinkerton JV. Pickar JH. Racketa J. Mirkin S. Bazedoxifene/Conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric.* 2012; 15: 411-8.
23. Smith CL. Santen RJ. Komm B. Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res.* 2014; 16: 212.
24. Palacios S. Currie H. Mikkola TS. Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of menopause: a practical guide. *Maturitas.* 2015; 80: 435-40.
25. Tsai M-J and O'Malley B-W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 451-486.
26. Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliuomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
27. Monnet F-P, Mahe V, Robel P and Baulieu E-E. Neurosteroids, via receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3774-3778.
28. Debonnel G, Bergeron R, Monnet F-P, de Montigny C. Differential effects of ligands on the N-methyl-D aspartate response in the CA1 and CA3 regions of the dorsal hippocampus: effect of mossy fiber lesioning. *Neuroscience* 1996; 71:977-987.



29. Lena C and Changeux J-P. Allosteric modulations of the nicotinic acetyl-choline receptor. *Trends Neurosci* 1993; 16: 181-186.
30. M. Schumacher, H. Coirini, B.S. McEwen, Regulation of high affinity GABAA receptors in the dorsal hippocampus by estradiol and progesterone, *Brain Res.* 487 (1989) 178-184
31. S. Valera, M. Ballivet, D. Bertrand, Progesterone modulates a neuronal nicotinic acetylcholine receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89 (1992) 9949-9953.
32. K.A. Miczek, E.W. Fish, J.F. De Bold, Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior, *Horm. Behav.* 44 (2003) 242-257.
33. M.H. Beauchamp, B.K. Ormerod, K. Jhamandas, R.J. Boegman, R.J. Beninger, Neurosteroids and reward: allopregnanolone produces a conditioned place aversion in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67 (2000) 29-35.
34. S.L. Lingham, H.S. Jacobs, A.K. Maguire, et al., Climateric flushing: clinical and endocrine response to infusion of naloxone, *Br. J. Obstet. Gynecol.* 88 (1981) 919-924.
35. B. Sherwin, M.M. Gelfand, A prospective one-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women; effects on clinical symptoms and lipoprotein lipids, *Obstet. Gynecol.* 73 (1989) 759-766.
36. Baulieu E-E. Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol Cell* 1991; 71: 3-10.
37. Baulieu E-E. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52:1-32.
38. Gonzales-Vidal M-D, Cervera-Gaviria M, Ruelas R, Escobar A, Morali G, Cervantes M. Progesterone: protective effects on the rat hippocampal neuronal damage due to acute global cerebral ischemia. *Arch Med Res* 1998; 29: 117-124.
39. Xu L, Sapolsky R-M, Giffard R-G. Differential sensitivity of murine astrocytes and neurons from different brain regions to injury. *Exp Neurol* 2001; 169: 416-424.
40. Moorthy K, Yadav U-C, Siddiqui M-R, Mantha A-K, Basir S-F, Sharma D, Cowsik S-M, Baquer N-Z. Effect of hormone replacement therapy in normalizing age-related neuronal markers in different age groups of naturally menopausal rats. *Biogerontology* 2005; 6:345-356.
41. Alkayed N-J, Goto S, Sugo N, Joh H-D, Klaus J, Crain B-J, Bernard O, Traystman R-J, Hurn P-D. Estrogen and Bcl-2: gene induction and effect of transgene in experimental stroke. *J Neurosci* 2001; 21:7543-7550.
42. Pettus E-H, Wright D-W, Stein D-G, Hoffman S-W. Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury. *Brain Res* 2005; 1049:112-119.
43. Gonzalez S-L, Labombarda F, Deniselle M-C, Mougel A, Guennoun R, Schumacher 44. M, De Nicola A-F. Progesterone neuroprotection in spinal cord trauma involves up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in motoneurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94:143-149.
44. Peters A. Structural changes in the normally aging cerebral cortex of primates. *Prog Brain Res* 2002; 136: 455-465.
45. Modificata da: Fig.3: Pluchino N, Luisi M, Lenzi E, Centofanti M, Begliomini S, Freschi L, Ninni F, Genazzani A-R. Progesterone and progestins: Effects on brain, allopregnanolone and beta-endorphin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102:205-213.
46. Parker CR, Favor JK, Carden LG, Brown CH. Effects of intrapartum stress on fetal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1407-11.
47. Pluchino N, Bucci F, Cela V, Cubeddu A, Genazzani AR. Menopause and mental well-being: timing of symptoms and timing of hormone treatment. *Women's Health.* 2011. 7(1), 71-80.
48. Bernardi F, Pieri M, Stomati M et al.: Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.* 17(1), 65-77 (2003).
49. Winneker R-C, Bitran D, Zhang Z. The preclinical biology of a new potent and selective progestin: trimegestone. *Steroids* 2003; 68:915-920.
50. Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliomini S, Lenzi E, Puccetti S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani A-R Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006; 83 (5-6):348-59.
51. Pluchino N, Lenzi E, Casarosa E, Cela V, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Luisi S, Genazzani A-R. Dihydroprogesterone increases allopregnanolone in selected brain areas and in serum of female rats. *Fertil Steril* May. 2008; 89(5 Suppl):1384-9.
52. Genazzani A-R, Pluchino N, Begliomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L, Casarosa E, Luisi M. Drospirenone increases central and peripheral beta-endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007; 14(1):63-73.
53. Lenzi E, Pluchino N, Begliomini S, Ninni F, Freschi L, Centofanti M, Casarosa E, Luisi S, Valentino V, Luisi M, Genazzani A-R. Effects of norgestrel acetate administration on central and peripheral beta-endorphin and allopregnanolone in ovx rats. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2008; 110: 67-75.
54. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Qin K, Mendelson CR. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 52:185-213, 1997.
55. Genazzani AD, Stomati S, Bernardi F, Pieri M, Rovati L, Genazzani AR. Long term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003;80(6):1495-501.
56. Prati A, Santagni S, Rattighieri E, Campedelli A, Ricchieri F, Chierchia E, Bosco G, Despini G, Genazzani AR, Genazzani AD. L'uso del DHEA in menopausa. *Bollettino di ginecologia Endocrinologica.* Vol 365-41. 2012.

57. Williams MR, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, Funder JW, Sudhir K, Komesaroff PA. Dehydroepiandrosterone Increases Endothelial Cell Proliferation in Vitro and Improves Endothelial Function in Vivo by Mechanisms Independent of Androgen and Estrogen Receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4708–4715, 2004.
58. Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone<sup>1-3</sup>. *Am J Clin Nutr.* 89:1459–67, 2009.

# I tumori ginecologici ormono-dipendenti ed ormono-secernenti

Silvia Corso<sup>1</sup>, Giorgio Fachechi<sup>1</sup>, Tiziana Dell'Anna<sup>1</sup>, Gianluca Damiani<sup>2</sup>,  
Riccardo Gismondi<sup>1</sup>, Annamaria Nimis<sup>2</sup>, Francesca Incalza<sup>2</sup>,  
Antonio Pellegrino<sup>1</sup>, Massimo Stomati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. OSTETRICIA E GINECOLOGIA ASST ALESSANDRO MANZONI LECCO,

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

## ABSTRACT

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

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

## INTRODUZIONE

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

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

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

Tra le Neoplasie ormono-dipendenti ritroviamo

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

Tra le Neoplasie ormono-secernenti ritroviamo:

- » Neoplasie ovariche stromali
- » Neoplasie ovariche germinali

## NEOPLASIE ORMONO DIPENDENTI

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

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

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

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

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

## IL TUMORE DELL'ENDOMETRIO

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

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

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

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

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

Tabella 1

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

Tabella 2: Bokhamn, Gynecol Oncol 1983

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

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

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

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

#### *SERM (modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni)*

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

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

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

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

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

### *Contraccettivi estroprogestinici*

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

### *Terapia Ormonale Sostitutiva*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Tumore dell'endometrio:**

#### **gli ormoni come trattamento della neoplasia**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### SARCOMI DELLO STROMA ENDOMETRIALE A BASSO GRADO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## IL TUMORE DELL'OVAIO

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

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

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

#### *Contraccettivi Estroprogestinici*

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

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

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

#### *Terapia Ormonale Sostitutiva*

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **TUMORI GINECOLOGICI ORMONO SECERNENTI**

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

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

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

Tabella 3. Classification of germ cell tumor (GCTs)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Tumore a cellule della granulosa

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

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

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

### I tumori della granulosa di tipo adulto

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **I tumori della granulosa di tipo giovanile**

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

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

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

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

#### **I TUMORI DI SERTOLI-LEYDIG**

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

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

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

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

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

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



## IL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE OVARICHE NON EPITELIALI [94]

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

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

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

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

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

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

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

### Neoplasie Germinali

#### Stadi Iniziali

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

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

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

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

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

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

X=suggested  
(X) = suggested by some authors  
- = no therapy

\* Properly surgical staged

Tabella 5. Management of Germ Cell Tumors of the ovary

#### Stadi Avanzati

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

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

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

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

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

### Neoplasie Stromali

#### Stadi Iniziali

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

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

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

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

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

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

#### Stadi avanzati o malattia recidiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

---

### {BIBLIOGRAFIA}

1. Ferlay J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013
2. AIRTUM Working Group. I numeri del cancro in Italia 2015. [http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I\\_numeri\\_del\\_cancro\\_2015.pdf](http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf)
3. Prat J. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007
4. Gadducci A, Genazzani AR. Steroid hormones in endometrial and breast cancer: Review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 1997;
5. Grady D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol*. 1995;
6. Rutanen EM. Endocrine, paracrine and intracrine mechanisms of growth regulation in normal and malignant endometrial epithelium. In " Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice" (Genazzani AR Editor), The Parthenon Publishing Group , Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002
7. Zhang L, Rees MCP, Bicknell R. The isolation and long-term culture of normal human endometrial epithelium and stroma. Expression of mRNAs for angiogenic polypeptides basally and on oestrogen and progesterone challenges. *J. Cell. Sci*. 1995
8. Fujimoto J, Sakaguchi H, Hirose R, Ichigo S, Tamaya T. Progestins suppress estrogen-induced expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) subtypes in uterine endometrial cancer cells. *Cancer Lett*. 1999
9. Genazzani AR, Gadducci A. Chemoprevention and endocrine therapy of endometrial carcinoma. In: " Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice" (Genazzani AR eds), The Parthenon Publishing Group , Boca Raton, London, New York, Washington DC, 2002;
10. Rutqvist Le, Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995
11. Ficher B, Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project ( NSABP) *J Natl Cancer Inst* 1994
12. Cuzick J, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec
13. Duffy S, The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrialsubprotocol. *J Obstet Gynaecol*. 2010
14. Schlesselman, Oral contraception and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception* 1991
15. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987;
16. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlinowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol*. 1995;
18. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;
19. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climateric medicine.II. Hormone replacement therapy and cancer. *Climateric* 2001;
20. Weidnerpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, Persson I. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J. Natl. Cancer Inst*. 1999;.
21. Ross RK, Effect of Hormone replacement therapy on breast ncer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000
22. Helmond F. "Tibolone" in a class of its own. The STEAR concept. In: Ben Rafael Z, Diedrich K, Dudenhausen J-W, et al., editors. *Controversies in obstetrics gynecology and infertility*. E. Oren Publisher Ltd., International Proceedings Division 2003.
23. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005
24. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocr Metab* 2007;
25. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003
26. Fung-Kee-Fung M, Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;
27. Carcangiu MI, Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma, *Am J clin Pathol* 1990.

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

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

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