

28^{èmes} Journées de l'Association Française pour l'Étude de la Ménopause

Parigi, 22-24 novembre 2007

Displasie e carcinomi vulvari

Le 28^{èmes} Journées de l'Association Française pour l'Étude de la Ménopause hanno dedicato una tavola rotonda al tema «Vulva e menopausa», nel corso della quale R. Rouzier, dell'Hôpital Tenon di Parigi, ha richiamato l'attenzione sulle displasie e i carcinomi vulvari, sull'evoluzione dell'incidenza di queste patologie, e sul loro rapporto con il papillomavirus umano (HPV, *Human PapillomaVirus*).

Rouzier ha ricordato che le neoplasie vulvari sono una delle 12 neoplasie la cui incidenza è in aumento nei Paesi industrializzati, e ha precisato i dati riguardo alla loro progressione.

Le neoplasie vulvari intraepiteliali (VIN, *Vulval Intra-epithelial Neoplasia*) e invasive aumentano del 2,4% per anno, specialmente nelle giovani donne; il cancro invasivo della vulva costituisce il 4-5% dei tumori maligni ginecologici. La maggioranza delle neoplasie maligne della vulva sono dei carcinomi epidermoidi, che colpiscono soprattutto donne ultrasessantacinquenni e si sviluppano di regola su una preesistente patologia vulvare, VIN legata all'HPV o lichen scleroso.

L'incidenza della VIN aumenta fino a 40-49 anni, mentre l'incidenza dei cancri invasivi cresce rapidamente a partire dall'età di 50 anni.

L'associazione tra neoplasie intraepiteliali vulvari e infezione da HPV è documentata. Mentre le neoplasie cervicali sono per quasi il 100% in rapporto con l'HPV, i cancri invasivi della vulva lo sono per il 30-40% circa, mentre gli altri sono legati all'evoluzione del lichen scleroso vulvare. A seconda del genotipo dell'HPV, le lesioni differiscono: sono benigne quelle in rapporto ad HPV 6 e 11, preneoplastiche o neoplastiche quelle correlate ad HPV 16 e 18.

Rouzier ha posto l'accento sul fatto che la presenza dell'HPV, riscontrata nel 70-80% delle VIN, lascia intravedere, grazie alla vaccinazione, la possibilità di una riduzione non soltanto dell'incidenza delle neoplasie cervicali intraepiteliali e dei cancri del collo uterino, ma anche di quella delle neoplasie vulvari intraepiteliali.

(Rouzier R. *Dysplasies (VIN) et carcinomes vulvaires*).

Trattamento ormonale della menopausa e rischio di cancro della mammella nello studio E3N

Gli ultimi risultati dello studio E3N, vasto studio epidemiologico condotto in donne affiliate alla MGEN (*Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale*), al fine di valutare la relazione tra trattamento ormonale sostitutivo della menopausa (HRT, *Hormone Replacement Therapy*) e rischio di cancro della mammella, sono stati presentati da Clavel-Chapelon e Fournier (INSERM, Villejuif), in occasione delle 28^{èmes} Journées de l'Association Française pour l'Étude de la Ménopause, svoltesi a Parigi.

Lo studio ha seguito una coorte di quasi 100.000 donne nate tra il 1925 e il 1950, basandosi sulle risposte a un questionario autosomministrato, riempito ogni 2 anni circa dopo il 1990, anno di inclusione nello studio stesso.

In 80.337 donne sottoposte ad analisi, lo studio ha registrato, al termine di un follow-medio di 8,1 anni, 2.354 casi di cancro della mammella, il 96% dei quali confermati istologicamente.

Nelle donne che avevano utilizzato un HRT è stato messo in evidenza un aumento globale del rischio di cancro della mammella, variabile a seconda del tipo di trattamento ormonale.

Rispetto alle non-utilizzatrici dell'HRT, il rischio di cancro della mammella era aumentato significativamente nelle donne trattate con soli estrogeni [rischio relativo (RR), 1,29; intervallo di confidenza al 95% (IC95), 1,50-1,91]. Al contrario, il rischio della neoplasia non è apparso aumentato in maniera significativa nelle donne trattate con estrogeno e progesterone o con estrogeno e diidrogesterone.

L'analisi secondo il tipo istologico non ha evidenziato incrementi significativi del rischio di cancro del seno, quale che fosse il tipo istologico, nelle utilizzatrici di un HRT associante estrogeno e progesterone, rispetto a quelle che non avevano seguito un HRT. Essa ha invece rivelato delle associazioni significative, da un lato tra trattamento con estrogeno e diidrogesterone e aumento del rischio di cancro lobulare (RR, 1,7; IC95, 1,1-2,6), dall'altro tra estrogeno e progestinico di sintesi e rischio di cancro dei tipi duttale e lobulare, con RR di 1,6 (IC95, 1,3-1,8) e di 2 (IC95, 1,5-2,7), rispettivamente.

L'analisi secondo lo stato dei recettori ormonali associa il trattamento con estrogeno e progestinico di sintesi e aumento significativo del rischio di cancro con recettori positivi per gli estrogeni e il progesterone e con recettori positivi per gli estrogeni e negativi per il progesterone.

(Clavel-Chapelon F, Fournier A. *Dernières données de l'étude E3N.*)

Artrosi ed estrogeni: suggerita una relazione

Studi sperimentali hanno messo in evidenza un possibile effetto degli estrogeni sul metabolismo condrocitario. Una comunicazione del Dr P. Richette (*Fédération de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière di Parigi*) ha richiamato l'attenzione sui rapporti tra artrosi ed estrogeni.

Richette ha passato in rassegna gli argomenti provenienti da differenti studi epidemiologici che coinvolgono gli estrogeni nella patologia artrosica.

In particolare, dopo l'età di 50 anni, l'aumento dell'incidenza di coxartrosi, gonartrosi e artrosi digitale è maggiore nelle donne che negli uomini.

Esiste peraltro, un'associazione tra utilizzazione di un trattamento sostitutivo ormonale e riduzione della prevalenza clinica e radiologica della gonartrosi e della coxartrosi.

A questi dati epidemiologici si aggiunge la messa in evidenza di recettori ER-alfa ed ER-beta degli estrogeni nella cartilagine ossea, che depone a favore dell'ormonosensibilità di questo tessuto.

(Richette P, et al. *Arthrose et oestrogènes.*)

Trattamento sostitutivo ormonale in menopausa e trombosi venosa: una suscettibilità genetica nella risposta agli estrogeni

“Rischio cardiovascolare e diabete” è stato uno dei temi affrontati nel corso delle 28^{èmes} *Journées de l'Association Française pour l'Étude de la Ménopause*. Tra i differenti temi trattati, riguardanti le implicazioni degli effetti dei trattamenti ormonali, i risultati di uno studio che ha cercato di precisare la variabilità genetica nella risposta agli estrogeni per quanto concerne il rischio trombotico sono stati presentati da P-Y Scarabin e M. Canonico (INSERM, Villejuif).

Per un dato trattamento sostitutivo ormonale

(HRT, *Hormone Replacement Therapy*) della menopausa, la variabilità della risposta agli estrogeni dipende da diversi fattori. In particolare, essa può dipendere da fattori implicati nella biodisponibilità degli estrogeni, e segnatamente da certi citocromi P450 (CYP) che intervengono nel metabolismo degli steroidi sessuali, come pure da recettori nucleari specifici che modulano la trasmissione degli effetti ormonali.

Allo scopo di precisare la relazione tra influenza dell'HRT sul rischio trombotico e polimorfismi genetici del CYP (CYP3A5 e CYP1A2) e del recettore alfa degli estrogeni, Scarabin e Canonico hanno determinato, nell'ambito dello studio ESTHER (*ESTrogen and THromboEmbolic Risk*) – uno studio francese condotto in 8 centri ospedalieri –, i genotipi di 195 casi di primo evento documentato di malattia tromboembolica idiopatica e di 593 soggetti di controllo.

I risultati mostrano un rischio di trombosi globalmente accresciuto nelle donne in menopausa che utilizzano estrogeni orali, rispetto alle non-utilizzatrici [odds ratio (OR), 4,5; intervallo di confidenza al 95% (IC95), 2,6–7,6]. Al contrario, in questa popolazione gli estrogeni somministrati per via transdermica non sono apparsi avere tale effetto sul sopravvenire della malattia tromboembolica (OR, 1,2; IC95, 0,8–1,8).

L'analisi secondo lo stato genotipico mette in evidenza un rischio tromboembolico moltiplicato quasi per 4 nelle donne in menopausa non-portatrici dell'allele CYP3A5 (OR, 3,8; IC95, 2,1–6,7) e un rischio considerevolmente aumentato, moltiplicato per 30, in quelle portatrici di questo allele (OR, 30; IC95, 4,4–202,9): esso non mostra alcuna influenza del CYP1A2 e del polimorfismo del recettore alfa degli estrogeni sul rischio di trombosi venosa associata agli estrogeni orali.

In un contesto in cui l'aumento del rischio di malattia tromboembolica è un effetto indesiderato maggiore del trattamento ormonale della menopausa, questo studio rivela un'interazione significativa tra stato genotipico ed estrogeni orali. Esisterebbe anche una suscettibilità individuale genetica nella risposta agli estrogeni per quanto riguarda il rischio trombotico. La conferma di questi risultati permetterebbe di contribuire alla identificazione delle donne ad alto rischio di trombosi venosa.

(Scarabin P-Y, Canonico M. *Traitement hormonal de la ménopause et risque thrombotique veineux: variabilité génétique dans la réponse aux oestrogènes.*)