

Terapia ormonale sostitutiva: effetti sull'endometrio in donne a rischio di adenocarcinoma endometriale

L. CIOTTA, I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, M.C. TEODORO, M. PALUMBO, G. ZARBO

RIASSUNTO: Terapia ormonale sostitutiva: effetti sull'endometrio in donne a rischio di adenocarcinoma endometriale.

L. CIOTTA, I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, M.C. TEODORO, M. PALUMBO, G. ZARBO

I tumori dell'endometrio, che rappresentano la quasi totalità dei tumori che colpiscono il corpo dell'utero, sono al sesto posto tra i tumori più frequentemente diagnosticati alle donne. L'età è sicuramente il principale fattore di rischio, come dimostra il fatto che questa patologia viene diagnosticata raramente prima dei 50 anni. Anche obesità e diabete possono favorire l'insorgenza di tale tumore.

Inoltre gli ormoni, e in particolare gli estrogeni, svolgono un ruolo fondamentale nel determinare il rischio di tumore dell'endometrio poiché questo tessuto è molto sensibile all'azione degli ormoni sessuali che ne modificano la struttura nel corso del ciclo mestruale e rappresentano forti stimoli verso la proliferazione delle cellule.

La valutazione degli effetti endometriali della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) è a tutt'oggi argomento di discussione; scopo del nostro studio è stato quello di condurre una valutazione retrospettiva degli effetti endometriali della TOS in donne che presentavano i fattori anamnestici di rischio per il carcinoma dell'endometrio.

Dal nostro studio non è emerso un incremento delle percentuali di proliferazioni atipiche dell'endometrio nelle donne con fattori anamnestici di rischio per il carcinoma endometriale sottoposte a TOS.

Pertanto, in linea con la letteratura, attualmente non vi sono evidenze che controindichino l'utilizzo della Terapia Ormonale Sostitutiva in donne con fattori di rischio per carcinoma endometriale; piuttosto, sembra che in tali pazienti la TOS possa svolgere un'azione protettiva sull'endometrio rispetto alle donne-controllo in assenza di fattori di rischio e in trattamento.

SUMMARY: Hormone replacement therapy: effects on the endometrium in women at risk of endometrial adenocarcinoma.

L. CIOTTA, I. PAGANO, M. STRACQUADANIO, M.C. TEODORO, M. PALUMBO, G. ZARBO

The endometrial cancer is the sixth most frequently diagnosed cancer among women. Age is certainly the main factor of risk as evidenced by the fact that this disease is rarely diagnosed before age 50. Obesity and diabetes may also promote the onset of this tumor.

Besides, hormones and particularly estrogen, play a key role in determining the risk of endometrial cancer because this tissue is very sensitive to the action of sex hormones that alter the structure during the menstrual cycle and are strong incentives to cell proliferation.

The evaluation of the endometrial effects of hormone replacement therapy (HRT) is still subject to debate; aim of our study was to conduct a retrospective evaluation of the endometrial effects of HRT in women with anamnestic risk factors for cancer endometrium.

In our study the percentages of atypical endometrial proliferation in women with anamnestic risk factors for endometrial cancer, undergoing HRT, weren't increased.

Therefore, in line with the literature, currently there is no evidence that contraindicate use of hormone replacement therapy in women with risk factors for endometrial cancer, but rather, it appears that HRT in these patients may play a protective action on the endometrium.

KEY WORDS: Terapia ormonale sostitutiva - Endometrio - Adenocarcinoma.
Hormone replacement therapy - Endometrium - Adenocarcinoma.

Introduzione e obiettivo dello studio

L'utero è l'organo dell'apparato femminile in cui viene accolto e si sviluppa l'embrione nel corso della gravidanza. I cambiamenti ormonali che si verificano con il ciclo mestruale influenzano notevolmente la struttura dell'endometrio, che dapprima si ispessisce

per poter nutrire l'eventuale embrione in caso di gravidanza e in seguito, se la gravidanza non avviene, si degrada nel suo strato più interno e viene espulso sotto forma di flusso mestruale.

I tumori dell'endometrio, che rappresentano la quasi totalità dei tumori che colpiscono il corpo dell'utero, sono al sesto posto tra i tumori più frequentemente diagnosticati alle donne.

Sono tumori che colpiscono soprattutto le donne anziane, con un picco dopo i 60 anni, e la cui incidenza sta aumentando a causa soprattutto dell'allungamento della vita media e dell'alimentazione troppo abbondante e ricca di grassi.

Per quanto riguarda il tumore dell'endometrio, l'età è sicuramente il principale fattore di rischio come dimostra il fatto che questa patologia viene diagnosticata raramente prima dei 50 anni. Anche obesità e diabete possono favorire l'insorgenza di tale tumore.

Inoltre gli ormoni, e in particolare gli estrogeni, svolgono un ruolo fondamentale nel determinare il rischio di tumore dell'endometrio poiché questo tessuto è molto sensibile all'azione degli ormoni sessuali che ne modificano la struttura nel corso del ciclo mestruale e rappresentano forti stimoli verso la proliferazione delle cellule.

È stato infatti identificato un pannello di geni indotti dagli estrogeni che hanno una potenziale utilità nel predire la stadiazione tumorale e il rischio dello stesso. Ciò potrebbe giocare un ruolo importante nella decisione clinica della terapia da seguire nelle donne con carcinoma endometriale (1).

Tutti i fattori che aumentano il numero dei cicli mestruali – inizio precoce del ciclo, menopausa tardiva, assenza di gravidanze – possono quindi aumentare la probabilità di sviluppare tumori endometriali.

Partendo da questi presupposti, la pillola anticoncezionale rappresenta un fattore protettivo al contrario della terapia ormonale sostitutiva a base di soli estrogeni, anche se il rischio viene in qualche modo azzerato associando agli estrogeni anche l'altra classe di ormoni femminili, chiamati progestinici (2).

La valutazione degli effetti endometriali della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) è a tutt'oggi argomento di discussione ed è alla base del nostro studio (3,4,5,6).

La diffusione della TOS sulla base dei benefici ormai ampiamente dimostrati mette in luce la necessità di ulteriori conferme riguardo la innocuità della terapia stessa a carico dell'endometrio.

A tale riguardo l'impiego della TOS in donne che presentino i fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma dell'endometrio pone il problema se e in che misura questo rischio venga amplificato, oppure ridotto, in virtù del bilanciamento progestinico che la TOS obbligatoriamente comporta (7,8,9).

Partendo da queste considerazioni, scopo del nostro studio è stato quello di condurre una valutazione retrospettiva degli effetti endometriali della TOS in donne che presentavano i fattori anamnestici di rischio per il carcinoma dell'endometrio.

Pazienti e metodi

Sono stati valutati retrospettivamente 972 prelievi endometriali effettuati ambulatorialmente in pazienti in post-menopausa spontanea (amenorrea >6 mesi), di età compresa tra 40 e 65 anni, spontaneamente affluite presso l'Ambulatorio di Menopausa dell'Ospedale Santo Bambino dell'Università di Catania.

Le donne sono state suddivise in quattro gruppi (Fig. 1):

1. Gruppo A: donne senza fattori di rischio e sottoposte a Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS);
2. Gruppo B: donne senza fattori di rischio non sottoposte a TOS;
3. Gruppo C: donne con fattori anamnestici di rischio per lo sviluppo di carcinoma endometriale (Tab. 1) sottoposte a trattamento ormonale;
4. Gruppo D: donne con fattori anamnestici di rischio in assenza di trattamento ormonale.

I casi di metrorragia in post-menopausa sono stati esclusi dallo studio. I prelievi sono stati effettuati mediante *curette*: in nessun periodo particolare nelle donne non sottoposte a TOS; almeno dopo 7 giorni di assunzione del progestinico nelle donne sottoposte a TOS.

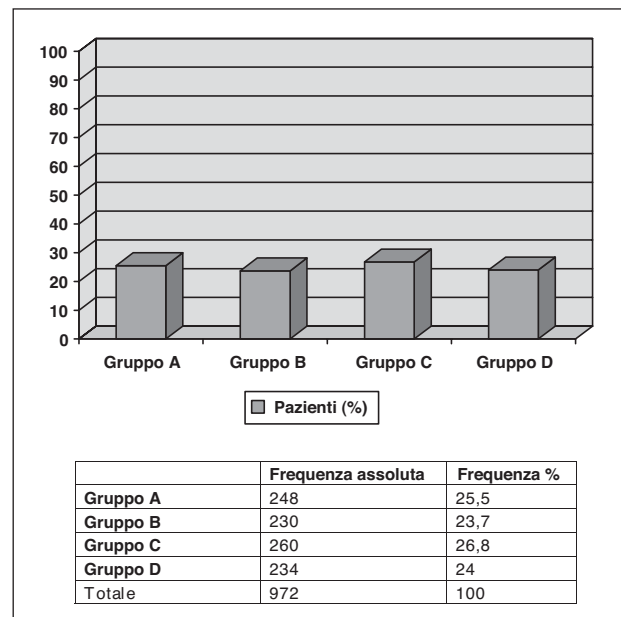


Fig. 1 - Pazienti arruolate nello studio.

TABELLA 1 - FATTORI DI RISCHIO PER CARCINOMA ENDOMETRIALE.

Obesità	BMI > 30
Iperensione arteriosa	Max >160 mmHg, Min >90 mmHg
Menopausa tardiva	> 53 anni
Diabete mellito	Glicemia >126 mg/dl

La diagnosi istologica di iperplasia endometriale (allorchè essa veniva riscontrata) è stata effettuata in base alla classificazione di Kurman-Norris. I casi di materiale insufficiente per la diagnosi istologica e di stenosi cervicale sono stati considerati negativi di atrofia endometriale.

Risultati

Non sono emerse differenze statisticamente significative dal confronto tra i quattro gruppi di donne esaminate.

Dal nostro studio non è emerso un incremento delle percentuali di proliferazioni atipiche dell'endometrio nelle donne con fattori anamnestici di rischio per il carcinoma endometriale sottoposte a TOS (Gruppo C); in particolare, sono state riscontrate una percentuale di iperplasia tipica del 5.3%, uno 0.5% di iperplasia atipica e di adenocarcinoma. Nelle donne sottoposte a TOS, in assenza di fattori di rischio (Gruppo A), i nostri risultati hanno evidenziato rispettivamente percentuali del 6.2% di iperplasia tipica, dell'1% di iperplasia atipica e dello 0.3% di adenocarcinoma: tuttavia tali differenze non sono risultate statisticamente significative ($P>0,08$) (Fig. 2).

Inoltre, mettendo a confronto i Gruppi C e D

(donne con fattori di rischio rispettivamente in trattamento con TOS e in assenza di terapia) non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nelle percentuali di alterazioni dell'endometrio ($P>0,07$) (Fig. 3).

Conclusioni

In passato, l'uso di soli estrogeni ha incrementato il rischio di tumore dell'endometrio. Attualmente, però, l'associazione con i progestinici (in donne con utero e non, dunque, in menopausa chirurgica) protegge da tale rischio rendendolo simile a quello della popolazione generale. Infatti, l'aggiunta di un progestinico per almeno 12 giorni al mese riduce notevolmente il rischio addizionale di cancro dell'endometrio.

Circa 2 donne di 50-59 anni su 1.000 che non fanno uso di terapia ormonale sostitutiva hanno nei successivi 5 anni una diagnosi di carcinoma dell'endometrio; nelle donne trattate con terapia ormonale sostitutiva solo estrogenica per 5 anni, l'incidenza di carcinoma dell'endometrio aumenta di 4 casi su 1.000. La frequenza aumenta di poco all'aumentare dell'età e, inoltre, aumenta in proporzione all'indice di massa corporea in donne che non fanno uso di TOS.

Dal nostro studio non si evince un incremento delle percentuali di proliferazioni atipiche dell'endometrio nelle donne con fattori anamnestici di rischio per il carcinoma endometriale sottoposte a Terapia Ormonale Sostitutiva.

Inoltre, comparando le percentuali risultate nel gruppo delle donne senza fattori di rischio e in trattamento (Gruppo A) con quelle del gruppo delle donne

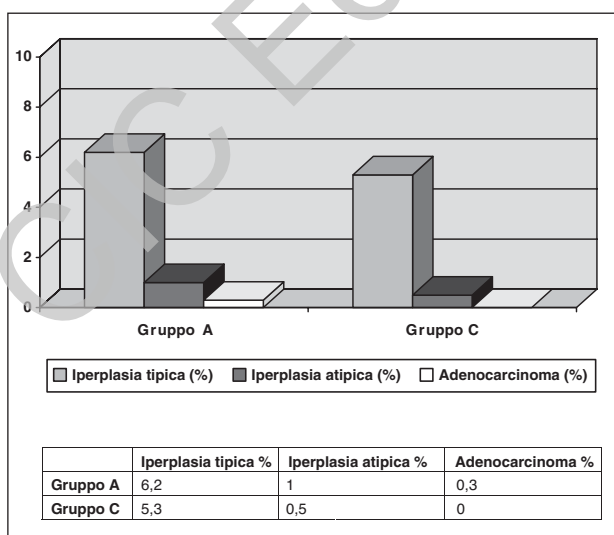


Fig. 2 - Gruppi A e C a confronto.

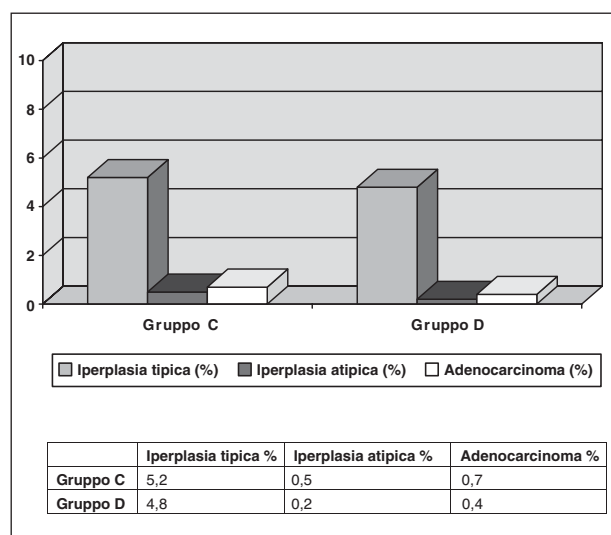


Fig. 3 - Gruppi C e D a confronto.

con fattori di rischio e in trattamento (Gruppo C), non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa ($P > 0,08$) (Fig. 2).

Per di più, mettendo a confronto il gruppo delle donne con i fattori di rischio, sia in trattamento con TOS che in assenza di terapia, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nelle percentuali di alterazioni dell'endometrio ($P > 0,07$) (Fig. 3).

Attualmente, in linea con la Letteratura, non vi sono evidenze che controindichino l'utilizzo della Tera-

pia Ormonale Sostitutiva in donne con fattori di rischio per carcinoma endometriale; invece in tali pazienti è probabile che la TOS possa svolgere un'azione protettiva sull'endometrio rispetto alle pazienti del gruppo controllo (cioè in assenza dei fattori di rischio ma ugualmente in trattamento) (10).

Alcuni studi, inoltre, avvalorano la recente tesi secondo cui le pazienti che fanno uso di Terapia Ormonale Sostitutiva sviluppano un cancro endometriale con caratteristiche meno aggressive rispetto alle donne che non hanno mai fatto uso di TOS (11).

Bibliografia

1. Westin SN, Broaddus RR, Deng L et al.. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther.* 2009 Nov;8(22):2126-35. Epub 2009 Nov 5.
2. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, et al: Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Feb;19(2):475-83. Epub 2010 Jan 19.
3. Daayana S, Holland CM. Hormone replacement therapy and the endometrium. *Menopause Int.* 2009 Sep;15(3):134-8.
4. Presson I.: The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment: a review of epidemiological studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 130 (Suppl): 59-66.
5. Grönroos M, Salmi T.A., Vuento MH, et al.. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension. *Cancer.* 1993;71:1279-82.
6. Salmi T. Risk factors in endometrial carcinoma with special reference to the use of estrogens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 86 (Suppl): 1-119.
7. Gusberg SB. The individual at high risk for endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:535-43.
8. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-29.
9. Smith DC, Prentice R, Tompson DJ, et al.: Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. *N. Engl J Med* 1975; 293: 1164-7.
10. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, et al: Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD000402.
11. Orgéas CC, Hall P, Wedrén S, Dickman PW, Czene K. The influence of menopausal hormone therapy on tumour characteristics and survival in endometrial cancer patients. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(17):3064-73. Epub 2009 Jun 1.