

L'HPV e la salute della donna: le prospettive offerte dalla vaccinazione

Durante i tre giorni dell'82° Congresso SIGO, 47° Congresso AOGOI, 14° Congresso AGUI, tenutosi a Roma dall'1 al 4 ottobre 2006, sono stati molti i temi d'attualità affrontati. Tra le novità più importanti la prevenzione primaria per il cancro del collo dell'utero.

La possibilità di fornire alle donne un'efficace prevenzione primaria per tale forma tumorale è ormai una realtà grazie alla recente approvazione (20 settembre 2006) da parte dell'organo regolatorio della Comunità Europea (EMA) del vaccino quadrivalente contro il Papillomavirus Umano (HPV) (tipi 6, 11, 16 e 18). Nel corso del Congresso il simposio "L'HPV e la salute della donna: le prospettive offerte dalla vaccinazione", moderato dai Proff. Massimo Moscarini, Sergio Pecorelli e Paolo Quartararo, ha affrontato diversi aspetti legati all'avvento di tale vaccinazione, sottolineando il ruolo centrale dello specialista ginecologo nel dare corretto rilievo ai benefici e all'utilizzo della nuova prevenzione primaria e nel mettere in risalto i punti d'integrazione con la prevenzione secondaria.

CARCINOMA DEL COLLO DELL'UTERO E PATOLOGIE HPV-CORRELATE

Il Dott. Francesco Raspagliesi (Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano), nella sua relazione su "Il carcinoma del collo dell'utero e le patologie HPV-correlate nell'universo femminile", ha ricordato come, ancora oggi, il cancro del collo dell'utero risulti la seconda causa di morte per tumore nelle donne nella fascia d'età 15-45 anni in Europa. In Italia si stimano 3.500 nuovi casi l'anno con un numero di decessi pari a 1.700/anno. La storia della malattia vede come condizione necessaria per il suo sviluppo l'infezione persistente da Papillomavirus Umano (HPV): il DNA virale è presente nel 99,7% dei cervicocarcinomi. Dei diversi tipi di HPV conosciuti, la distribuzione trova implicati i tipi virali ad alto rischio 16 e 18 nel 70% delle lesioni. Il carcinoma invasivo del collo dell'utero rappresenta tuttavia solo la punta dell'iceberg delle patologie correlate all'*Human Papillomavirus*: infatti le lesioni cervicali evolvono nel corso del

tempo dal basso all'alto grado con diverse conseguenze sulla salute delle donne. Ancora, oltre la cervice possono essere coinvolti altri distretti genitali come la vulva e la vagina, l'ano e il perineo con lesioni di diversa gravità dai condilomi ai carcinomi. Dietro i numeri sulle patologie, ci sono comunque sempre le donne che si sottopongono a follow-up ripetuti dopo trattamenti più o meno invasivi ed un impatto psicologico.

Le fonti d'informazione (media, internet, ecc.) e le informazioni stesse sul Papillomavirus e sul cancro del collo dell'utero si sono moltiplicate in modo frammentario e disomogeneo negli ultimi 10-20 anni, generando spesso confusione nella donna. La donna affetta da HPV si trova ad affrontare da un lato l'impatto di un agente virale in grado di provocare il cancro (paura della malattia, ansia) e dall'altra la stigmatizzazione di una malattia a trasmissione sessuale, con tutte le conseguenze sulla sua vita di relazione (rabbia nei confronti del partner o senso di colpa). Alcuni dati inglesi riportano come la diagnosi di infezione da Papillomavirus Umano abbia portato ad un peggioramento della vita di coppia e addirittura ad un numero rilevante di separazioni. Valutazioni sullo stato ansioso, sullo stress e sulla qualità della vita dimostrano un impatto importante della diagnosi di infezione da HPV rispetto alla citologia positiva, impatto che tende a scomparire con il passare del tempo dalla diagnosi.

La donna si rivolge al ginecologo per avere le giuste informazioni. Quali sono le domande delle donne? Sicuramente la prima riguarda la modalità di contagio, ma anche il timing del contatto e la durata dell'infezione prima della manifestazione clinica. La donna deve essere poi rassicurata che l'infezione da HPV non significa necessariamente "malattia"; il 70% delle infezioni infatti tende a risoluzione spontanea entro un anno, soprattutto nelle donne più giovani e per i tipi virali a basso rischio. Ovviamente, presa coscienza dell'infezione, le donne chiedono al medico come affrontare l'infezione virale: in questo ambito il ginecologo deve spiegare alla donna che elevata è la possibilità di regressione spontanea e che le terapie attualmente disponibili eliminano solo le lesioni causate da virus e non l'infezione (per l'infezione non esistono trattamenti). Va sempre raccomandato l'uso del profilattico alla luce del ruolo comunque parzialmente protettivo nei con-

fronti del Papillomavirus Umano, ma soprattutto delle altre malattie sessualmente trasmesse (MST). Il ruolo del ginecologo, quindi, è quello di una presa in cura globale della donna per una patologia che coinvolge diversi aspetti della vita della donna. Per far questo, il ginecologo necessita di metodo, formazione specifica e tempo. Sicuramente l'avvento della vaccinazione, ha concluso il Dott. Raspagliesi, costituirà un momento di rivoluzione nella storia naturale dell'infezione e delle problematiche associate.

INFEZIONE DA HPV E RIPRODUZIONE

Il Prof. Antonino Perino (Dipartimento Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo) ha analizzato le sequele dell'infezione da Papillomavirus Umano sulla vita riproduttiva della donna. Relativamente al trattamento delle lesioni intraepiteliali o delle lesioni cervicali invasive precoci una recente metanalisi ha riportato un significativo aumento di rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita dopo la conizzazione a lama fredda. Anche tecniche ritenute generalmente meno cruente, come la LLETZ/LEEP o la laser conizzazione, possono comportare un aumento del rischio, mentre l'ablazione laser sembrerebbe meno rischiosa sui successivi outcomes riproduttivi. In sintesi, nel caso di lesioni di basso grado in giovani donne desiderose di prole, dovrebbe essere sempre raccomandata una corretta informazione sul pur limitato rischio di morbilità ostetrica e sulla possibilità, nei casi a basso rischio di progressione, di posporre il trattamento sorvegliando l'evoluzione della lesione.

Una conseguenza rara ma non del tutto infrequente della patologia da Papillomavirus Umano di interesse ostetrico è la JORRP (Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis). L'esordio si definisce giovanile se avviene nei primi 10 anni di vita; le formazioni invadono le vie aeree costringendo a frequenti interventi ablativi, che in assenza di trattamenti medici e a fronte dell'elevato tasso di recidive possono arrivare fino a 600 interventi con conseguenze umane ed economiche incalcolabili. In alcuni casi la patologia tende nel tempo a coinvolgere altre regioni anatomiche, come il pol-

mone, con esiti letali. I tipi di Papillomavirus Umano implicati nella JORRP sono il 6 e l'11 (i cosiddetti virus a basso rischio) e la storia materna positiva per condilomi genitali comporta un rischio 231,4 volte maggiore di sviluppare la JORRP. Tra le donne con condilomi, un travaglio prolungato (superiore alle 10 ore) raddoppia il rischio di malattia, ma il taglio cesareo non risulta protettivo contro la papillomatosi respiratoria.

Alla luce del prossimo impiego su larga scala del nuovo vaccino quadrivalente, il Prof. Perino ha presentato infine i dati sulle gravidanze insorte durante lo sviluppo clinico del vaccino. Malgrado il vaccino si sia dimostrato non teratogeno (i protocolli clinici non prevedevano la vaccinazione di donne in gravidanza), tuttavia nell'ampio database di pazienti studiate (più di 25.000 donne in tutto il mondo) sono state registrate più di 1.000 gravidanze nel gruppo delle donne vaccinate e circa 1.000 nel gruppo placebo. La percentuale di complicanze della gravidanza, perdite fetali o malformazioni, non è stata diversa nei due gruppi e simile a quanto riportato in letteratura per la popolazione generale. Anche per i casi in allattamento non vi sono state segnalazioni.

LO STUDIO FUTURE: DALLO SVILUPPO CLINICO ALL'APPROVAZIONE EUROPEA DEL VACCINO

Nell'ambito del Simposio, un compito impegnativo per la Dott.ssa Ankica Lukic (Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Azienda Ospedaliera Sant'Andrea), è stato quello di presentare, in qualità di sperimentatrice dello studio FUTURE I, le diverse fasi dello sviluppo clinico che hanno portato alla recente approvazione europea del vaccino quadrivalente. Il gruppo italiano che ha partecipato alla sperimentazione di fase III comprendeva oltre all'Ospedale S. Andrea di Roma (Prof. Massimo Moscarini), il Dipartimento di Malattie Infettive Ospedali Riuniti di Brescia (Prof. Giampiero Carosi), l'Istituto Regina Elena di Roma (Dott. Luciano Mariani), il Dipartimento Materno-Infantile Università degli Studi di Palermo (Prof. Antonino Perino) e l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli (Prof. Stefano Greggi).

L'HPV e la salute...

segue da pag. 18

Tabella 1 - Dati clinici Per Protocol* - Endpoints primari.

Studio clinico	Endpoint Primario	n	Efficacia (CI 95%)	Casi
FUTURE I	CIN 1-3 o AIS HPV 6, 11, 16 or 18 correlati	5,442	100% (87-100)	37 (tutti placebo)
FUTURE I	VIN 1-3, VaIN 1-3 Condilomi genitali HPV 6, 11, 16 o 18 correlati	5,442	100% (88-100)	40 (tutti placebo)
FUTURE II	CIN 2/3 o AIS HPV 16 or 18-correlati	12,157	100% (76-100)	21 (tutti placebo)
Analisi combinata	CIN 2/3 o AIS HPV 16 or 18-correlati	20,541	100% (93-100)	53 (tutti placebo)
Analisi combinata	VIN 2/3 e VaIN 2/3 HPV 16 or 18-correlati	18,150	100% (56-100)	10 (tutti placebo)

*Analisi di efficacia Per Protocol per HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18: Soggetti negativi per i tipi di HPV in studio al giorno 1; soggetti che NON si sono infettati nel periodo della vaccinazione, soggetti che NON hanno violato il protocollo, soggetti che hanno ricevuto tutte e 3 le dosi, valutazione dal mese 7 (1 mese dopo la 3° dose).

Il nuovo vaccino è un prodotto della più avanzata ricerca biotecnologica. Su cellule di lievito con metodica del DNA ricombinante si stimola la produzione di L1 (proteina maggiore del capsido virale) che, una volta prodotta in quantità sufficiente, si autoassembla ricreando le VLP (*Virus Like Particles*), capsidi proteici vuoti, del tutto simili al virus, quindi in grado di stimolare la risposta immune dell'organismo, ma prive di materiale genetico, e quindi incapaci di dare infezione.

Le fasi iniziali dello sviluppo clinico del vaccino quadrivalente hanno visto la dimostrazione di efficacia prima del vaccino monovalente contro il Papillomavirus 16 e poi, attraverso uno studio di dosi scalari, della formulazione definitiva del vaccino quadrivalente contro i tipi 6, 11, 16 e 18.

Per la fase III, in accordo con le raccomandazioni dell'OMS e della FDA americana, è stato scelto come endpoint surrogato per valutare l'efficacia del vaccino contro il carcinoma del collo dell'utero, un endpoint clinico: prevenzione delle lesioni precancerose cervicali (CIN 2/3). Gli studi clinici si sono svolti in 33 Paesi in tutto il mondo, su un campione complessivo di più di 25.000 donne da 16 a 26 anni, che ricevevano tre dosi intramuscolari di vaccino quadrivalente o di placebo il giorno 0, dopo 2 mesi e dopo 6 mesi. Importante segnalare la procedura centralizzata di definizione del caso con lettura dei campioni da parte di un panel di esperti. Relativamente all'endpoint clinico descritto in precedenza, un'analisi combinata *Per Protocol* degli studi di fase II e fase III (follow up medio 20 mesi) mostra 53 casi di CIN2/3 o AIS correlati ai tipi 16 e 18 nel gruppo placebo (n=8460)

rispetto a 0 casi nel gruppo vaccino (n=8487) con un'efficacia del 100% (Intervallo di confidenza 95%: 93-100%). L'efficacia clinica del 100% nei confronti degli endpoint primari dei diversi protocolli è stata confermata nello studio FUTURE I (lesioni genitali esterne, VIN, VaIN e CIN di ogni grado/AIS), FUTURE II (lesioni CIN 2/3) (Tab. 1).

Un interessante aspetto riguarda un'analisi combinata di diversi studi rispetto alle lesioni precancerose vulvari e vaginali di grado 2/3 con 10 casi nel gruppo delle donne che hanno ricevuto placebo (n= 8667), e 0 casi nelle donne vaccinate (n= 8641) nell'analisi *Per Protocol* ad un follow up di 18 mesi (Tab. 1).

Fondamentale per portare all'indicazione del vaccino è stato lo studio di bridging sugli adolescenti (9-15 anni) sia maschi che femmine, sui quali ovviamente non era possibile raccogliere dati clinici, ma nei quali la risposta immunogenetica è risultata addirittura superiore a quella ottenuta nelle giovani donne. La corrente indicazione preventiva del vaccino quadrivalente (tipi 6, 11, 16 e 18) è compresa tra i 9-26 anni d'età, di cui 9-15 per bambini e adolescenti indipendentemente dal sesso e 16-26 nelle giovani donne.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, le curve di andamento dei titoli anticorpali mostrano un tasso di sierconversione in più del 99,5% dei casi e un rialzo da 10 a 40 volte maggiore rispetto alla risposta all'infezione naturale, con livelli anticorpali che decrescono nel tempo, ma raggiungono un plateau di ~1 log inferiore al picco che si mantiene costante.

I risultati del notevolissimo database (più di 25.000 soggetti) di safety del prodotto, dimostrano la sicurezza

d'impiego del vaccino, con eventi avversi paragonabili nel gruppo dei vaccinati rispetto a placebo, sostanzialmente come reazioni lievi-moderate al sito d'iniezione.

L'INTEGRAZIONE TRA SCREENING E VACCINAZIONE

Il Prof. Stefano Greggi (Istituto Nazionale Tumori di Napoli) ha presentato "Lo scenario della prevenzione del cervicocarcinoma all'arrivo della vaccinazione anti-HPV". I benefici dell'introduzione dello screening sul carcinoma del collo dell'utero sono chiaramente visibili in tutti i Paesi in cui la prevenzione secondaria è attiva. In Italia l'incidenza è scesa da 15 casi/100.000 negli anni 50 a 10.2 su 100.000 nel 2000. Permangono tuttavia ancora alcune criticità come i tassi di copertura subottimali, la variabilità nelle modalità d'offerta e d'organizzazione dei vari programmi di screening in Europa e anche nel nostro Paese. I dati del GISCi evidenziano infatti un'attivazione buona ma a macchia di leopardo nelle varie regioni e un'adesione altrettanto disomogenea cui, in alcuni casi, può collaborare anche lo screening opportunistico. Tra le criticità dobbiamo contemplare anche i costi dell'intero sistema di prevenzione secondaria (della diagnosi, del management e dell'eventuale successivo trattamento). Le stime d'incidenza attuali manifestano ancora un'importante presenza di cervicocarcinoma, anche in Paesi dove lo screening è una realtà storicamente nota come l'area scandinava, in cui alcuni studi registrano un incremento d'incidenza nelle fasce d'età 30-39 anni, accompagnati da un incremento del tasso di sieropositività per HPV 16, non spiegabile solo con i mutati costumi sessuali negli ultimi trent'anni.

L'era del vaccino che attualmente si apre, ci aiuta a ripensare al nostro intervento nella prevenzione anche in un'ottica d'ottimizzazione d'uso delle risorse. L'integrazione tra prevenzione primaria (vaccinazione) e prevenzione secondaria (screening) è l'unica via percorribile in considerazione della copertura del 70% dei casi di carcinoma del collo dell'utero con il vaccino attualmente registrato, e della lunga latenza delle malattie. Addirittura la vaccinazione potrebbe portare ad un aumento delle conoscenze sul virus e sulla patologia, e ad una maggiore motivazione e attenzione da parte delle donne. Donne che, da ricerche di mercato condotte in Europa, nell'85% dei casi vorrebbero essere vaccinate proprio dal ginecologo, categoria me-

dica che risulta la più interessata al vaccino. Una riflessione finale per i Paesi in via di sviluppo dove risulta storicamente più difficile impostare campagne regolari di screening che siano poi seguite dalla popolazione e dove è assolutamente necessario quindi facilitare, come si sta già facendo, l'utilizzo del vaccino.

L'IMPATTO DELLA VACCINAZIONE

L'ultima relazione del Simposio è stata quella del Dott. Luciano Mariani (Istituto Regina Elena di Roma) che ha trattato l'impatto che potrà avere la vaccinazione sulle patologie da HPV: come un'opportunità notevole per la salute della donna possa trasformarsi in beneficio "tangibile".

La vaccinazione è l'esempio di un efficace strumento di salute che oltre a portare benefici sul piano individuale, si trasla su tutto l'impianto sociale. I vaccini sono stati l'investimento di salute pubblica che ha portato i più ampi vantaggi nella lotta contro alcune malattie (ad es., eradicazione del vaiolo).

Il nuovo vaccino quadrivalente (HPV 6, 11, 16 e 18) è una realtà in molti Paesi del mondo e oggi anche in Europa, dove ha ricevuto l'autorizzazione lo scorso 20 settembre. Il vaccino è indicato per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

Quale strategia suggerire per ottimizzare il beneficio che potrà venire da questo vaccino? Dipenderà dalle diverse aree geografiche, dal tipo di popolazione, dalla copertura raggiunta, dalla possibilità di seguire il follow up della vaccinazione e dallo screening in atto. Quali saranno le fasce di popolazione da vaccinare in primis? Sicuramente il maggior beneficio si ottiene in epoca pre-coitarca ma c'è un razionale anche per altre fasce d'età post-coitarca, ad es., 25 anni. Dai dati di prevalenza di HPV, infatti, anche in questa fascia d'età è elevato il numero (~75%) di donne *naïve* ai tipi 16 e 18. È comunque da considerare che nel caso di positività per un tipo vaccinale, la vaccinazione conferisce protezione verso tutti gli altri tipi contenuti nel vaccino, con benefici oncologici (nel caso di donna *naïve* a 16 o 18) o anche non oncologici (per i tipi 6 e 11).

La possibilità di *catch-up* vaccinale

segue a pag. 20

L'HPV e la salute...

segue da pag. 19

dopo l'inizio dell'attività sessuale trova consensi da parte del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), dell'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) e della comunità scientifica: i modelli mettono infatti in evidenza che tale approccio apporterebbe un'importante velocizzazione nell'evidenziazione dei benefici vaccinali nella pratica clinica.

La dimensione numerica di tale beneficio dipende dalla prevalenza dei tipi di HPV e delle patologie ad essi associate; se il cancro è la punta dell'iceberg, le lesioni precancerose e le lesioni potenzialmente precancerose che impegnano la Sanità nel management e nel follow up di tali pazienti ne sono la base ossia con benefici numericamente molto più rappresentativi. Infatti, se valutiamo i costi medici diretti per le patologie da HPV, il 90% sono dovuti alla prevenzione e solo il 10% al trattamento, e la correlazione tra spesa e gravità risulta direttamente proporzionale.

Sicuramente con l'avvento del vaccino ci sono degli argomenti che sono comunque da considerare:

1) la cross protezione: attualmente per il vaccino quadrivalente sono presenti dati di produzione di anticorpi neutralizzanti verso altri tipi virali (31, 45) non contenuti nel vaccino, ma correlati filogeneticamente. Per tradurre in cross protection questa cross neutralization sono necessari tuttavia i dati di protezione clinica;

2) la durata della protezione: i modelli applicati alle curve dei titoli anticorpali oggi disponibili ci rassicurano sulla lunga durata della vaccinazione;

3) lo screening: come già accennato, lo strumento dello screening sarà fondamentale per la riuscita della vaccinazione con la necessità di registrare il dato vaccinale nello screening, e quindi un'integrazione dell'anagrafe vaccinale negli archivi di screening, e la necessità di monitorare la performance citologica.

Sicuramente la presenza del vaccino per il Papillomavirus Umano nel panorama della prevenzione oncologica offre una opportunità unica per (ri)disegnare la strategia globale di protezione del carcinoma del collo dell'utero mediante l'integrazione tra prevenzione primaria e secondaria, affidando al ginecologo un ruolo centrale di riferimento per la donna.

(testo a cura di Ankica Lukic
II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Roma
"La Sapienza"
UOC Ginecologia,
Azienda Ospedaliera S. Andrea)

Collaborazione internazionale

Isterectomia senza ovariectomia: quando è opportuno lasciare a una donna le sole ovaie?

W.H. PARKER, M.S. BRODER E J.S. BEREK
Los Angeles

Se non c'è un cancro, perché asportare le ovaie di una donna durante l'isterectomia? Il minor rischio di carcinoma ovarico è superiore alle conseguenze dell'eliminare gli ormoni protettivi secreti da questi organi sani? Un gruppo di ricercatori presenta alcune conclusioni che fanno pensare

I ginecologi hanno per lungo tempo suggerito che l'ovariectomia profilattica è il modo migliore per ridurre l'incidenza del carcinoma ovarico (1). Infatti, i dati disponibili indicano che negli Stati Uniti l'ovariectomia di routine nelle donne ultraquarantenni che sono state o sono isterectomizzate per condizioni benigne salverebbe ogni anno circa 1.000 di tali donne dall'aver un cancro dell'ovaio (2). Con la generale accettazione di questa nozione, la percentuale di isterectomie accompagnate da ovariectomia bilaterale è più che raddoppiata, dal 25% nel 1965 al 55% nel 1999. Delle 600.000 isterectomie praticate ogni anno negli Stati Uniti, circa 300.000 sono accompagnate da annessiectomia bilaterale profilattica. Il carcinoma ovarico è una malattia difficile da trattare, perché difficile è diagnosticarlo prima che abbia dato metastasi, e nel suo stadio avanzato è troppo spesso fatale. Ma se si escludono le donne appartenenti a famiglie ad alto rischio - ad esempio, quelle con mutazioni note *BRCA1* o *BRCA2* della linea germinale -, il cancro dell'ovaio è una neoplasia maligna relativamente rara. All'età di 50 anni, soltanto ad una donna su 1.500 verrà diagnosticato un carcinoma ovarico, e a 70 anni, l'età della massima incidenza, la neoplasia verrà riscontrata in 1 soltanto su 400 (Tab. 1). Infatti, il cancro ovarico è molto meno frequente di quelli del polmone, del colon o della mammella. Sebbene circa 15.000 donne muoiano ogni anno per cancro dell'ovaio, 68.000 muoiono per cancro del polmone, 28.000 per cancro del colon, e 42.000 per cancro della mammella. E, cosa significativa, 479.000 donne muoiono ogni anno per malattie cardiache, e 48.000 entro un anno dalla frattura del femore (Tab. 2). La mortalità cumulativa lifetime per carcinoma ovarico dopo isterectomia per affezioni benigne è dello 0,47%, os-

sia meno di 1 su 200. Questa proporzione è più bassa di quella, spesso affermata, di un rischio lifetime di 1:70, un numero che comprende le donne con le mutazioni *BRCA1* o *BRCA2* o altre ancora della linea germinale.

Le donne vivono più a lungo, con un'aspettativa di vita che è in media di 78 anni, e i problemi di salute a lungo termine sono importanti. Quando si considerano tutti i potenziali benefici dell'asportazione delle ovaie di una paziente, si devono anche considerare quelli della loro conservazione, tra cui il più basso rischio di fratture osteoporotiche e di coronaropatie, come vedremo in seguito.

Nonostante queste importanti preoccupazioni per quanto concerne la salute, molte donne si rendono conto di non possedere sufficienti informazioni sui rischi e i benefici a lungo termine che le aiutino a prendere una decisione riguardo all'asportazione profilattica delle ovaie quando si sottopongono ad un intervento di isterectomia per un'affezione benigna (3). Una recente analisi decisionale relativa a donne con mutazio-

Tabella 1 - Incidenza annua di carcinoma ovarico per gruppo di età

A 40 anni	1 su	2.500
A 50 anni	1 su	1.500
A 60 anni	1 su	600
A 70 anni	1 su	400
A 80 anni	1 su	400

Fonte: SEER 12 incidenza e mortalità, 1993-2001, follow-back year 1992. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program DevCan database. National Cancer Institute, DCCPS Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2004.

Tabella 2 - Mortalità annua

Cardiopatia coronarica	479.000
Ictus	96.000
Cancro del polmone	68.000
Pneumopatie croniche	66.000
Malattia di Alzheimer	45.000
Cancro della mammella	42.000
Diabete	39.000
Incidenti	39.000
Polmonite e influenza	36.000
Cancro coloretale	28.000
Cancro dell'ovaio	15.000

Fonte: Morti: dati finali per il 2003, National Vital Statistics Report 2006; 54: 13, http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr54/nvsr54_13.pdf

ni ereditarie *BRCA1/2* e ad alto rischio di carcinoma ovarico (e della mammella) ha rivelato che l'ovariectomia profilattica era chiaramente benefica una volta superata l'età fertile (4). Non è stata invece formulata alcuna raccomandazione per le donne a rischio medio di cancro ovarico.

La maniera ideale per studiare questo aspetto sarebbe quella di un trial prospettico randomizzato. Tuttavia, per essere valido dal punto di vista statistico e fornire risultati significativi, uno studio di questo tipo richiederebbe l'arruolamento di 8.000 donne e la loro randomizzazione ad ovariectomia o a conservazione delle ovaie, e un periodo di follow-up di 40 anni. È quindi improbabile che gli esiti possano essere mai studiati in questo modo.

PERCHÉ CONSERVARE LE OVAIE DOPO LA MENOPAUSA?

Nondimeno, vi sono solide prove che il rischio di sviluppare un cancro dell'ovaio, dopo una isterectomia praticata

segue a pag. 21