

CONTRACCEZIONE ORMONALE E RISCHIO ONCOGENO

Enza Defabiani, Nicoletta Biglia, Ester Ujcic, Luciana Campagna, Furio Maggiorotto, Franziska Kubatzki, Piero Sismondi

Cattedra di Ginecologia Oncologica dell'Università di Torino – Ospedale Mauriziano “Umberto I” e Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Piero Sismondi

Ospedale Mauriziano “Umberto I” e Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo

Corso G. Ferrarsi 122 - 10128 Torino

tel: +39 011 599286; e-mail: psismondi@mauriziano.it

ABSTRACT

The impact of oral contraceptives on carcinogenesis is a major issue in clinical practice and research. In an effort to summarize the main evidence from the most recent epidemiological studies, we can conclude that oral contraceptives provide protection against endometrial and ovarian cancer, and this protection seem to be long-lasting and may persist for 15 years or more after stopping oral contraceptive use. Currently available oral contraceptives have been associated with a moderately increased risk of cervical cancer but there might be alternative explanations for these epidemiological associations, i.e. different sexual lifestyle between oral contraceptives users and non-users and the important role of HPV in cervical carcinogenesis. Data about breast cancer are controversial. There is a slightly increased risk for breast cancer among current users of oral contraceptives, although the cancers diagnosed are less advanced clinically than the cancers diagnosed in women who never used oral contraceptives.

Data from recent studies have not found any association between oral contraceptive users and breast cancer, but require further investigations

Key words: oral contraceptives, breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, cervical cancer.

RIASSUNTO

L'impatto dei contraccettivi orali sulla carcinogenesi è uno degli aspetti di maggior interesse sia nella pratica clinica, sia nella ricerca. Nel riassumere i dati dei più recenti studi epidemiologici possiamo affermare che l'impiego di contraccettivi orali protegge dal carcinoma dell'utero e dell'ovaio; questa protezione si mantiene a lungo nel tempo e persiste ancora dopo 15 o più anni dall'ultima assunzione. I contraccettivi orali sembrano associati ad un moderato aumento di carcinoma del collo dell'utero, ma questa correlazione potrebbe essere legata ad altri fattori, quali differenti abitudini sessuali tra i due gruppi di donne o al ruolo svolto dall' HPV nella carcinogenesi. Riguardo al carcinoma della mammella i dati sono controversi. È stato segnalato un piccolo aumento di rischio, ma i tumori che insorgevano durante l'utilizzo di contraccettivi orali tendevano ad essere clinicamente meno avanzati di quelli insorti in donne che non facevano terapia contraccettiva per via orale. I dati di studi recenti non osservano alcuna correlazione tra impiego di contraccettivi orali e tumore della mammella, ma necessitano di ulteriori conferme.

Parole chiave: contraccettivi orali, carcinoma della mammella, carcinoma dell'endometrio, carcinoma dell'ovaio, carcinoma della cervice

CARCINOMA DELLA MAMMELLA

La possibile correlazione fra impiego dei contraccettivi orali (CO) e carcinoma della mammella rimane uno degli aspetti più studiati e dibattuti nella valutazione del rapporto rischio-beneficio della contraccezione ormonale. Nel 1996 il Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1) ha pubblicato una rianalisi dei dati di 54 studi condotti in 25 paesi del mondo, per un totale di 53.297 pazienti con carcinoma della mammella e 100.239 controlli, che ha dato un contributo determinante nel chiarire molti degli aspetti controversi. Globalmente, il rischio relativo (RR) di carcinoma mammario nelle pazienti che hanno utilizzato CO rispetto alle donne che non hanno mai usato questi preparati è di poco superiore all'unità, sebbene statisticamente significativo (RR = 1.07; p = 0.00005). Il rischio è correlato all'intervallo di tempo trascorso dall'ultima assunzione di CO. L'aumento di rischio è infatti maggiore per le donne che stavano utilizzando i CO al momento della diagnosi o nei 12 mesi precedenti (RR = 1.24; p < 0.00001), decresce con il passare del tempo

dalla sospensione del trattamento e non si evidenzia più alcuna differenza nel rischio per le donne che hanno sospeso i CO da più di 10 anni (RR = 1.01; p = ns) (1). Bisogna comunque considerare che vi sono ancora pochi dati sul rischio di tumore dopo 20 o più anni dalla sospensione dei CO e che la maggior parte delle donne che hanno sospeso i CO da più di 10 anni aveva usato preparati a dosaggio medio-alto e per brevi periodi di tempo (in media 3 anni). L'aumento del rischio nelle utilizzatrici recenti (< 5 anni) di CO e l'annullamento del rischio dopo 10 anni dalla sospensione si mantengono anche considerando le varie fasce di età al momento della diagnosi di tumore e dopo correzione per altri fattori, fra cui durata del trattamento, intervallo di tempo dal primo uso, età al menarca, stato menopausale, peso e altezza, parità, età alla prima gravidanza e storia familiare di carcinoma mammario (1). Dalla metanalisi emerge inoltre che i tumori diagnosticati nelle donne che hanno utilizzato CO sono meno frequentemente diffusi ai linfonodi ascellari (RR = 0.89; p = 0.006) o a sedi distanti (RR = 0.7; 2 p = 0.006). Non è noto se questo sia dovuto ad un'azione diretta degli estrogeni sulla crescita e sulla tendenza a meta-

statizzare del tumore, oppure alla semplice anticipazione diagnostica.

I dati relativi ai dosaggi dell'estrogeno e del progestinico impiegato sono ancora scarsi. Il Collaborative Group (1) non aveva evidenziato differenze di rischio in rapporto al dosaggio della componente estrogenica. Più recentemente uno studio di coorte norvegese (2) riporta un aumento significativo del rischio con l'aumentare della dose cumulativa di estrogeno ($p = 0.002$), mentre in uno studio americano (3) il rischio di carcinoma della mammella è correlato sia al dosaggio dell'estrogeno, sia alla potenza del progestinico.

I dati di un recente studio caso controllo del Women's Contraceptive and Reproductive Experience (CARE) (4) relativo a 4575 casi e a 4682 controlli di età compresa tra 35 e 64 anni non rilevano alcun aumento di rischio di carcinoma della mammella, sia nelle donne che hanno assunto in passato CO, sia in quelle che ne stanno facendo uso.

Come è già stato segnalato per l'impiego di terapia ormonale sostitutiva in menopausa (5), l'impiego di CO sembra determinare un aumento di rischio di carcinomi infiltranti di istotipo globulare, ma non di tipo duttale (6).

CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

A partire dal 1980 numerosi studi hanno evidenziato l'effetto protettivo dei CO nei confronti del carcinoma dell'endometrio, con una riduzione di rischio del 40-50% rispetto alle donne che non hanno mai impiegato CO. La riduzione del rischio è correlata alla durata del periodo di assunzione, è indipendente dal tipo di formulazione impiegata e si mantiene per molti anni dopo la sospensione dei CO.

Una metanalisi (7) relativa a 10 studi epidemiologici pubblicati sino al 1990 evidenzia che l'impiego di CO per un anno comporta una riduzione del rischio pari al 23%, l'impiego per 2 anni una riduzione del 38% che sale al 51%, 64% e 70% per assunzioni rispettivamente di 4, 8 e 12 anni. Uno studio multicentrico caso-controllo (8) condotto negli Stati Uniti riporta, per le donne che hanno impiegato CO per un periodo superiore a 10 anni, una notevole riduzione del rischio di ammalare di carcinoma della mammella ($OR = 0.2$).

In un recente studio caso-controllo di popolazione (9) condotto in Svezia la riduzione del rischio associata all'impiego di CO è globalmente del 30%; la riduzione si manifesta dopo 3 anni di assunzione ($RR=0.5$; 95% IC 0.3-0.7), aumenta con la durata d'uso sino a raggiungere l'80% dopo 10 anni e si mantiene per 20 anni dopo l'ultima assunzione.

L'effetto protettivo è indipendente dal tipo istologico. È stata osservata, infatti, la stessa riduzione di rischio per l'adenocarcinoma, il carcinoma adenosquamoso e l'adenocarcinoma ed è simile per qualsiasi grado di differenziazione e di invasione miometriale.

CARCINOMA DELL'OVAIO

I CO esplicano un effetto protettivo anche nei confronti del carcinoma dell'ovaio. L'effetto protettivo, stimato intorno al 40%, comincia a manifestarsi alcuni anni dopo il primo impiego dei CO, è correlato alla durata del periodo di assunzione e persiste per molto tempo, sino ad oltre 15 anni dalla sospensione.

Due metanalisi, relative rispettivamente a 12 studi caso-controllo (10) condotti fra il 1956 ed il 1986 e a 20 studi (11) condotti fra il 1970 e il 1991, confermano la riduzione del rischio di carcinoma ovarico associato all'uso di CO. I dati degli studi epidemiologici pubblicati negli ultimi anni confermano i risultati delle metanalisi. Nell'ampio studio di coorte dell'Oxford Family Planning Association (12) il RR di carcinoma dell'ovaio nelle donne che hanno utilizzato CO rispetto a quelle che non ne hanno mai fatto uso è di 0.4 (95% IC 0.2-0.8) e si riduce ulteriormente con l'aumentare della durata d'impiego. L'effetto protettivo è maggiore per le donne che hanno sospeso l'as-

sunzione di CO da meno di 4 anni ($RR = 0.1$; 95% IC 0.0-0.5), ma si mantiene anche dopo più di 8 anni dalla sospensione ($RR = 0.8$; 95% IC 0.4-1.7). Una recente rianalisi di 6 studi caso-controllo (13) condotti in Europa conferma che la riduzione del rischio è correlata alla durata d'uso dei CO ($OR 0.83$, IC 95% 0.69-1.01 per durata < 5 anni; $OR 0.42$, IC 95% 0.30-0.59 per durata > 5 anni). L'effetto protettivo si mantiene a lungo nel tempo ed è simile per le donne che hanno sospeso i CO da più di 20 anni e per quelle che li hanno sospesi da meno di 10 anni.

L'uso dei CO potrebbe anche ridurre il rischio di sviluppare un cancro ovarico nelle donne con mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Narod (14) ha arruolato in uno studio caso-controllo 207 donne affette da cancro ovarico ereditario (179 donne portatrici di mutazioni BRCA1 e 28 con mutazioni BRCA2) e le loro 161 sorelle, evidenziando un effetto protettivo dei CO per le portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2 nei confronti dell'insorgenza del carcinoma ovarico. Dopo 6 o più anni di utilizzo il rischio di sviluppare un cancro ovarico si riduce del 60%. Questi dati non sono stati confermati in un altro studio (15), nel quale i CO non hanno determinato alcuna significativa riduzione del rischio di carcinoma ovarico fra le pazienti portatrici di mutazioni dei geni BRCA 1 e 2.

Per quanto riguarda il tipo ed il dosaggio dei preparati estro-progestinici, molti dei dati disponibili si riferiscono a formulazioni ad alto dosaggio impiegate negli anni '60 e '70. Tuttavia, studi più recenti hanno confermato che la protezione conferita dall'uso dei CO è sovrapponibile per i preparati contenenti > o < di 50 microgrammi di etinilestradiolo oppure per i CO utilizzati prima e dopo gli anni '80 (16, 17).

Una recente rianalisi dei dati del CASH (18) conclude che i CO che contengono progestinici ad alta potenza comportano una maggior riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio rispetto a quelli con minor potenza. La riduzione del rischio è invece indipendente dal tipo di preparato estrogenico impiegato. L'azione protettiva dei CO è limitata ai tumori epiteliali, sia invasivi che borderline (19). Non esistono, per ora, evidenze che questi preparati siano in grado di ridurre il rischio di tumori non epiteliali, ma i dati disponibili sono troppo limitati per considerare conclusive queste affermazioni.

CARCINOMA DELLA CERVICE

La neoplasia intraepiteliale ed il carcinoma della portio sono associati a fattori di rischio correlati con l'attività sessuale e ciò fa supporre che qualsiasi cofattore in grado di interferire con questo parametro, come l'impiego di metodi contraccettivi, possa modificare il rischio di neoplasie.

I dati epidemiologici sulla correlazione tra CO e carcinoma della cervice sono contraddittori. Una metanalisi (20) che prendeva in esame 18 lavori pubblicati sino al 1990 riportava un aumento di rischio di carcinoma in situ ed invasivo del collo dell'utero per le donne che avevano assunto CO.

Un ampio studio multicentrico caso-controllo (21) rileva un aumento di rischio di carcinoma in situ e invasivo di 3-4 volte limitatamente alle pazienti HPV positive che hanno impiegato CO per un periodo superiore a 5 anni. Una review (22) condotta su 28 studi pubblicati tra il 1966 e il 2002 riporta un aumento di rischio di carcinoma della cervice, sia in situ, sia invasivo, correlato alla durata d'uso dei CO. Il rischio relativo è pari a 1.1 (95% IC 1.1-1.2) per impiego inferiore ai 5 anni, sale a 1,6 (95% IC 1.4-1.7) per un impiego tra i 5 e i 9 anni e arriva a 2.2 (95% IC 1.9-2.4) per assunzioni uguali o superiori ai 10 anni. Se si considerano solo le donne HPV positive i rischi non sono dissimili e precisamente di 0.9 (95% IC 0.7-1.2), 1.3 (95% IC 1.0-1.9) e 2.5 (95% IC 1.6-3.9).

Un recente studio caso-controllo (23) non ha invece evidenziato alcun aumento di rischio di carcinoma invasivo della portio sia quando considera l'intero gruppo di donne ($RR 0.8$; 95% IC 0.7-1.1), sia quando limita l'analisi al gruppo HPV positivo ($RR 0.9$; 95% IC 0.6-1.0).

La discrepanza dei risultati sul ruolo giocato dai CO nella carcinogenesi cervicale può, almeno in parte, essere spiegata da potenziali "bias" presenti negli studi che hanno affrontato questo problema. Infatti, qualsiasi correlazione positiva tra impiego di CO e neoplasia cervicale non può essere interpretata come causale se non viene controllata con le abitudini sessuali delle donne studiate; inoltre, va sottolineato che le donne che assumono CO sono sottoposte a maggior sorveglianza ginecologica ed a un maggior numero di esami citologici.

Per concludere, pur con qualche discordanza, la globalità dei dati sino ad oggi disponibili sembra confermare che l'uso protratto dei CO aumenta il

rischio di sviluppare una neoplasia intraepiteliale o invasiva della portio. Una recente analisi della mortalità associata all'uso di CO dopo 25 anni di follow up fra le 46.000 donne partecipanti allo studio inglese del Royal College of General Practitioners' (24) ha, inoltre, osservato fra le utilizzatrici recenti (entro 10 anni) di questi preparati un aumento del rischio di morte per carcinoma della cervice di 2 volte (RR 2.2; 95% IC 1.1-6.1).

BIBLIOGRAFIA

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-27.
2. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105:844-50.
3. Althuis MD, Brogan DR, Coates DJ, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-7.
4. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-32.
5. Chen C-L, Weiss NS, Newcomb P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287:734-41.
6. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003; 106:961-4.
7. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997; 12:1851-63.
8. Stanford JL, Brinton LA, Berman M, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243-8.
9. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Cancer Causes Control* 1999; 10:277-84.
10. Whittemore AS, Harris R, Intyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184-203.
11. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:708-14.
12. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives - findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71:1340-42.
13. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102:262-5.
14. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptive and the risk of hereditary ovarian cancer. *New Engl J Med* 1998; 339:424-8.
15. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and non carriers of BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:235-40.
16. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000; 152:233-41.
17. Sanderson M, Williams MA, Weiss NS, et al. Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. Does dose matter? *J Reprod Med* 2000; 45:720-6.
18. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:32-8.
19. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer* 2004; 90:1386-91.
20. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, et al. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:368-76.
21. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-92.
22. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systemic review. *Lancet* 2003; 361:1159-67.
23. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, et al. Risk of invasive cancer of the cervix in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen oral contraceptives (South Africa). *Cancer Causes Control* 2003; 14:485-95.
24. Beral V, Hermon C, Hannaford P, et al. Mortality associated with oral contraceptive use. 25-year follow-up of cohort of 46000 women from royal College of general Practitioners' oral contraception study. *Br Med J* 1999; 318:96-100.

CONTRACCEZIONE ORMONALE MASCHILE: STATO DELL'ARTE

Maria Cristina Meriggiola, Antonietta Costantino, Silvia Cerpolini, Laura D'Emidio, Francesca Armillotta, Giuseppe Pelusi

I Clinica Ostetrica e Ginecologica - Ospedale S. Orsola

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Maria Cristina Meriggiola

I Clinica Ostetrica e Ginecologica - Ospedale S. Orsola - Via Massarenti, 13 - 40138 Bologna

tel: +39 051 6363716; fax: +39 051 6363716; e-mail: crismeri@med.unibo.it

ABSTRACT

At present, family planning still caters for a predominantly female clientele. Modern science and technology have led to the development of various female contraceptives. In contrast, the only two methods available to men, condoms and vasectomy, are based on pre-industrial practices and have low efficacy or are irreversible. In spite of the shortcomings of currently available male contraceptives, a third of the couples that use contraception worldwide rely on male methods. Recent surveys suggest that the potential acceptability of new male hormonal contraceptives is high among both men and women. This chapter will discuss the efforts performed over the past decades to develop a male hormonal contraceptive analogous to the hormonal methods so successful in women.

Key words: *male contraception, spermatogenesis, testosterone*

RIASSUNTO

Attualmente la pianificazione familiare è ancora totalmente affidata alle donne. Scienza e tecnologia degli ultimi decenni hanno portato allo sviluppo di diversi contraccettivi per la donna, mentre gli unici due contraccettivi disponibili per l'uomo, il condom e la vasectomia, sono metodi vecchi di secoli e scarsamente efficaci o irreversibili. Nonostante la mancanza di contraccettivi maschili, un terzo delle coppie che fa uso di contraccettivi nel mondo utilizza metodi maschili. Studi recenti riportano che l'introduzione di un contraccettivo ormonale maschile potrebbe essere accolto positivamente sia dagli uomini che dalle donne. Questo articolo descrive i progressi realizzati negli ultimi 10 anni per lo sviluppo di un contraccettivo ormonale maschile, analogo al contraccettivo ormonale che ha avuto un così largo successo tra le donne.

Parole chiave: *contraccezione maschile, spermatogenesi, testosterone*

INTRODUZIONE

Il meccanismo attraverso il quale gli ormoni sopprimono la produzione degli spermatozoi è l'inibizione del rilascio di LH ed FSH e la riduzione delle concentrazioni intratesticolari di testosterone (Fig. 1). Considerando che la presenza anche solo di una delle due gonadotropine può ancora mantenere una certa produzione spermatica, per ottenere una profonda soppressione della spermatogenesi, la somministrazione ormonale deve indurre una profonda inibizione della secrezione sia di LH che di FSH. Poiché questa manovra provoca anche una riduzione dei livelli sierici di testosterone, si rende necessaria la somministrazione di testosterone esogeno allo scopo di mantenerne le concentrazioni entro il range di normalità e quindi provvedere alle funzioni fisiologiche androgeno-dipendenti. Con questo meccanismo, la contraccezione ormonale agisce bloccando la maturazione dei gameti a livello degli spermatozoi. Le cellule germinali non vengono così danneggiate, pertanto alla sospensione del trattamento ormonale segue la ripresa della secrezione di gonadotropine e quindi della spermatogenesi. Questo meccanismo d'azione pone le basi per quelle che sono le

caratteristiche di questo tipo di contraccettivo: 1) la reversibilità, dato che alla sospensione dell'assunzione ormonale gli spermatozoi riprendono il loro processo maturativo 2) la necessità di circa 12 settimane per ottenere un blocco della spermatogenesi 3) il lento ritorno della spermatogenesi ai livelli di pretrattamento alla sospensione dell'assunzione ormonale. Queste caratteristiche indicano anche che questo contraccettivo non è adatto per un utilizzo occasionale.

Diversi studi preliminari hanno posto le basi per lo sviluppo di un contraccettivo ormonale maschile, dimostrando innanzi tutto la validità dei meccanismi d'azione precedentemente menzionati. Si sono così succeduti vari trials che hanno visto l'impiego di testosterone (T) somministrato da solo o in associazione con ormoni peptidici o progestinici.

IL TESTOSTERONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha condotto due importanti studi multicentrici utilizzando il testosterone enantato (TE) somministrato da solo alla dose di 200 mg/settimana. Lo

scopo di questi studi era quello di stabilire il grado di soppressione spermatica che deve essere raggiunto per ottenere una buona protezione contraccettiva. Dei 271 soggetti arruolati nel primo studio (1) il 60% è divenuto azoospermico. Questi volontari sono stati inseriti nella fase di efficacia, è stato cioè chiesto loro di utilizzare questo metodo come unica forma contraccettiva. In questo studio è stata riportata solo 1 gravidanza (rate 0.8 per 100 anni-uomo). Questa percentuale è paragonabile a quella ottenuta con i più comuni contraccettivi ormonali femminili. Nel secondo studio è stata valutata la fertilità sia degli uomini divenuti azoospermici che di quelli oligospermici (conta spermatica <3 milioni/mL). Dei 399 uomini arruolati nello studio, il 98% è divenuto azoospermico o oligospermico. Non sono state registrate gravidanze nelle partners degli uomini divenuti azoospermici, mentre l'indice di Pearl è stato calcolato essere 8.1 gravidanze per 100 anni-uomo tra coloro che avevano una conta spermatica tra 0.1-3.0 milioni/mL (2%). Il grado di fertilità combinato tra azoospermici e oligospermici era 1.4 per 100 anni-uomo (Tav. I). La failure rate, incluso quel 2% di soggetti in cui non si è ottenuta neanche l'oligospermia, era 3.4% con una efficacia contraccettiva generale del metodo del 96.6%. Questi studi hanno dimostrato chiaramente che l'efficacia del regime ormonale è proporzionale al grado di soppressione spermatica e che il raggiungimento della completa azoospermia è il requisito fondamentale per una contraccezione ormonale sicura (2, 3). Un punto importante definito in questo studio è che con i dosaggi di testosterone utilizzati, TE 200 mg/settimana, comparivano effetti collaterali come la diminuzione del colesterolo HDL, acne e aumento del peso corporeo, dovuti ai livelli circolanti sovralfisiologici che si ottenevano in seguito alle iniezioni di TE a tali dosi. Sebbene la rilevanza clinica di questi effetti non sia chiara, potrebbero ridurre l'accettabilità del contraccettivo per un utilizzo a lungo termine.

ANALOGHI DEL GnRH IN ASSOCIAZIONE CON IL TESTOSTERONE

Allo scopo di ottenere una più profonda soppressione delle gonadotropine ed allo stesso tempo evitare gli effetti collaterali, il testosterone è stato somministrato in combinazione con molecole proteiche quali i GnRH agonisti e antagonisti. In 12 studi clinici nei quali gli agonisti del GnRH sono stati utilizzati in associazione con il TE su più di 100 uomini, solo il 23% ha raggiunto l'azoospermia (4).

Risultati più promettenti sono stati invece riportati con l'utilizzo degli antagonisti del GnRH. Tre studi clinici sono stati effettuati utilizzando il Nal-Glu in associazione al testosterone: nei primi due studi 7 soggetti su 8 hanno raggiunto l'azoospermia entro le 6-10 settimane di trattamento (5, 6, 7). Nel terzo studio non c'era differenza nel raggiungimento dell'azoospermia tra il gruppo trattato con Nal-Glu in combinazione con il TE (7 soggetti su 10) e il gruppo trattato con il TE da solo (6 soggetti su 9). Molto interessante sembra essere l'utilizzo degli antagonisti del GnRH nella fase iniziale della soppressione della spermatogenesi. In uno studio recente è stato utilizzato il Nal-Glu in combinazione con il TE per 12 settimane per indurre l'azoospermia che è poi stata mantenuta dal TE da solo per le successive 20 settimane (8). Recentemente un altro antagonista del GnRH, il Cetrorelix è stato utilizzato in un piccolo studio clinico nel quale sei soggetti su sei hanno raggiunto l'azoospermia (9). Tuttavia, l'utilizzo degli antagonisti del

GnRH presenta degli svantaggi dovuti al fatto che i peptidi sintetici sono molto costosi, vengono degradati dall'intestino, pertanto devono essere iniettati sottocute ed avendo una emivita breve, le iniezioni sono frequenti. Tutte queste caratteristiche riducono la compliance a lungo termine. Sono stati inoltre riportati effetti collaterali quali bruciore nel sito di iniezione e la comparsa di noduli che si risolvono nell'arco di alcune settimane. L'Acyline, un altro antagonista più nuovo e potente, si è dimostrato in grado di sopprimere molto profondamente le gonadotropine e gli androgeni fino a tre settimane dopo la somministrazione (10). Ulteriori studi sono necessari per valutare se questo nuovo antagonista del GnRH possa avere proprietà più favorevoli dei composti precedentemente testati in termini di potenza nella soppressione delle gonadotropine e di durata di azione.

PROGESTINICI IN ASSOCIAZIONE CON IL TESTOSTERONE

Il razionale per l'utilizzo dei progestinici in combinazione con il T si basa sull'effetto sinergico ed additivo dei due steroidi sulla secrezione di gonadotropine che permette l'induzione di una profonda soppressione della spermatogenesi. L'aggiunta di un progestinico consente anche di ridurre la dose di testosterone i cui livelli vengono quindi mantenuti entro valori fisiologici. In base a questo principio razionale sono stati effettuati vari studi nei quali alcuni progestinici sono stati utilizzati in diverse dosi e a differenti intervalli di somministrazione.

Fra i vari progestinici testati ricordiamo il levonorgestrel (LNG) (11-13), il desogestrel (DSG) (14-16), il medrossiprogesterone acetato (MPA) (17), il ciproterone acetato (CPA) (18, 19) e più recentemente il noretisterone enantato (NETE) (20).

Il levonorgestrel è stato somministrato insieme al TE 100 mg/settimana alle dosi di 500, 250, 125 ug/die per 24 settimane a gruppi di 18 uomini. Circa il 60% dei volontari è divenuto azoospermico, mentre il 94% alla fine del trattamento aveva una conta spermatica inferiore a 3 milioni/ml. Un gruppo di 18 uomini aveva invece ricevuto solo TE 100 mg/settimana. In questo gruppo solo il 30% dei soggetti è divenuto azoospermico. Anche le concentrazioni di gonadotropine erano più sopresse negli uomini che avevano ricevuto la combinazione di LNG e TE rispetto a quelli che avevano ricevuto solo TE.

Con la somministrazione di DSG alla dose di 300 e 150 mg/die insieme al TE alla dose di 100 e 50 mg/settimana per 24 settimane è stata indotta l'azoospermia nel 78% (media) degli uomini. Gli uomini che avevano ricevuto 50 mg di TE in combinazione con 300 mg /die di DSG, sono tutti divenuti azoospermici. I due gruppi di uomini che avevano ricevuto il DSG alla dose di 300 e 150 mg/die insieme al TE alla dose di 100 mg/settimana hanno raggiunto una percentuale di azoospermia del 75% e 57% rispettivamente. Una possibile spiegazione della più bassa efficacia dei regimi contenenti un alto dosaggio di TE è che una più alta concentrazione di testosterone nel sangue può aver mantenuto la produzione spermatica in alcuni soggetti.

Eccellenti risultati sono stati ottenuti con la somministrazione di DMPA 300 mg più pellet di testosterone 800 mg. In questo studio 9 soggetti su 10 sono divenuti azoospermici, mentre il rimanente aveva una conta spermatica < 3 milioni /ml. Questo studio è molto importante perché per la prima volta, un progestinico è stato associato ad una formulazione di testosterone con una cine-

Figura 1. Meccanismo d'azione del contraccettivo ormonale maschile. LC= cellule del Leydig; SC= cellule del Sertoli; PTC= cellule Peritubulari; G= spermatogoni; SPC1= spermatoziti primari; SPC2= spermatoziti secondari; SPD= spermatoziti

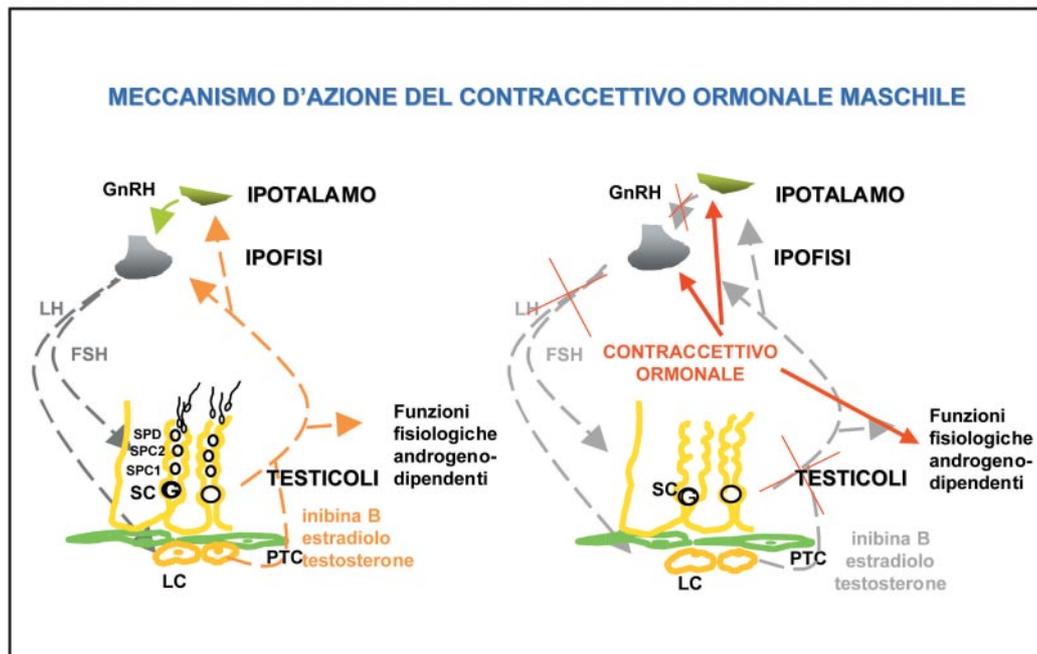
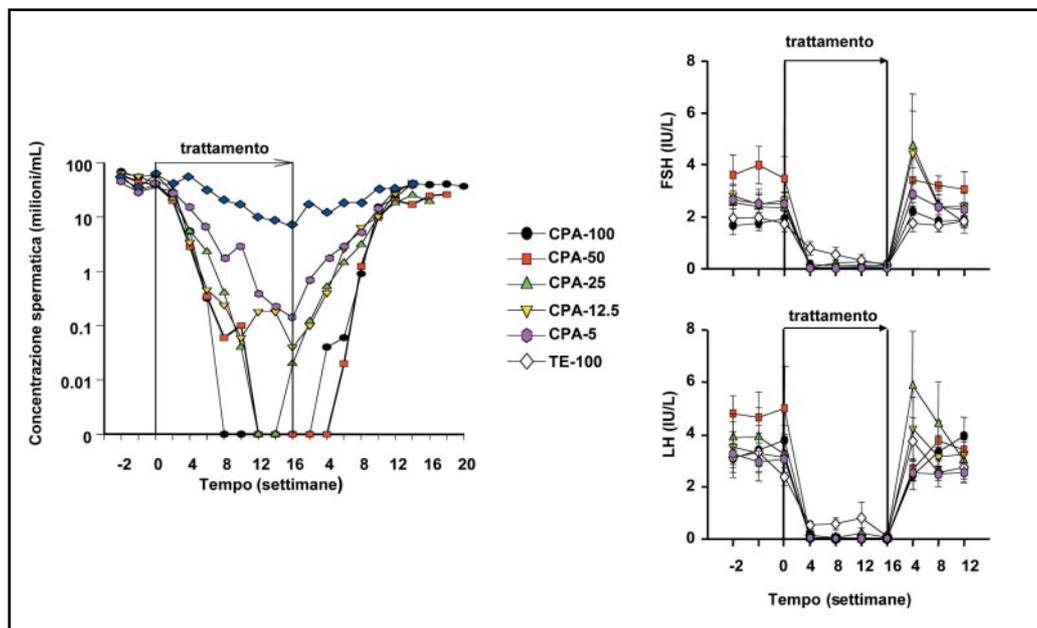


Figura 2. Media + ES della concentrazione di spermatozoi e gonadotropine in soggetti trattati con ciproterone acetato (CPA) in combinazione con il testosterone enantato (TE) alla dose di 100 mg/die (CPA-100), 50 mg/die (CPA-50), 25 mg/die (CPA-25), 12.5 mg/die (CPA-12.5) o 5 mg/die (CPA-5) e con il TE da solo 100 mg/settimana, i.m. (TE-100).



tica di rilascio di ordine zero. L'assenza di picchi sovra fisiologici di testosterone ottenuta con l'utilizzo del pellet di testosterone può spiegare l'alta efficacia di questo regime ormonale. Nella nostra Clinica abbiamo testato un'altra promettente formulazione androgeno-progestinico basata sulla somministrazione combinata di CPA + TE. Il CPA è uno steroide di sintesi che è in grado di agire sia come progestinico che come antiandrogeno. Il

principio razionale nel testare questa combinazione ormonale si basa su due punti : 1) grazie alla sua attività progestinica, il CPA può agire additivamente e sinergicamente con il testosterone a livello ipotalamo-ipofisario e causare una profonda soppressione delle gonadotropine; 2) grazie alla sua attività antiandrogena, il CPA può agire direttamente a livello gonadico bloccando l'effetto stimolatore degli androgeni sulla spermatogenesi. E' stato dimostrato, infatti, che basse concentrazioni intratesticolari di testosterone possono mantenere una seppur minima produzione di spermatozoi, sia nelle scimmie che nei ratti. Il CPA, bloccando anche queste basse concentrazioni intratesticolari di testosterone presenti comunque dopo la soppressione delle gonadotropine, può indurre una più profonda soppressione della spermatogenesi rispetto agli altri progestinici. D'altra parte, le concentrazioni di testosterone nella circolazione periferica sono mantenute entro un range di normalità dall'iniezione di testosterone e le funzioni fisiologiche androgeno dipendenti quali la libido e altre funzioni metaboliche vengono così conservate. Abbiamo somministrato CPA alla dose di 100, 50, 25, 12.5 e 5 mg/die (CPA-100, CPA- 50, CPA-25, CPA-12.5 n=5 in ogni gruppo, CPA-5, n=9) in combinazione con TE 100 mg/settimana o TE 100 mg /settimana somministrato da solo (TE-solo; n=5) (Fig. 2). La soppressione della spermatogenesi ottenuta era correlata alla dose di CPA, infatti, sono divenuti azoospermici tutti i volontari del gruppo CPA-100 e CPA-50, quattro su cinque nel gruppo CPA-25, tre su cinque nel gruppo CPA-12.5, mentre i due uomini che non hanno raggiunto l'azoospermia possedevano una conta spermatica di 0.1 milioni /ml alla fine dello studio. Nel gruppo CPA-5, cinque uomini su nove sono divenuti azoospermici, mentre gli altri quattro hanno raggiunto una severa oligospermia (<1 milione /ml). Quando la dose di TE è stata aumentata a 200 mg alla settimana in combinazione

Tabella I. Numero di gravidanze ed efficacia del metodo (probabilità di una gravidanza indesiderata) in relazione al grado di soppressione della spermatogenesi nello studio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1996).

Soppressione della spermatogenesi	N° Gravidanze/esposizione (mesi-uomo)	Rate (95% CI) per 100 anni-uomo
Azoospermia	0/358.7	0.0 (0.0, 1.1)
0.0-1.0	2/405.6	0.5 (0.0, 1.6)
0.0-2.0	3/418.7	0.7 (0.1, 2.0)
0.0-3.0	4/422.9	0.9 (0.1, 2.6)

con il CPA 5 mg/die, il numero dei soggetti azoospermici si è ridotto a zero e 4 soggetti su 7 ha raggiunto la severa oligospermia (<1 milione /ml). Questo conferma l'ipotesi che elevati livelli di testosterone sierico possono dar luogo a concentrazioni maggiori di testosterone intratesticolare le quali possono mantenere una discreta produzione di spermatozoi (21). Tre su cinque uomini sono divenuti azoospermici nel gruppo in cui il TE è stato somministrato da solo. Alla sedicesima settimana di somministrazione, la conta spermatica dei due soggetti che non hanno raggiunto l'azoospermia era rispettivamente 30 e 3 milioni/ml. Questi risultati dimostrano come la combinazione dei due steroidi sia più efficace in termini di soppressione delle gonadotropine e quindi della spermatogenesi rispetto alla somministrazione di solo testosterone. Le gonadotropine erano profondamente sopresse in tutti gli uomini che hanno ricevuto il CPA, mentre sono rimaste lievemente più alte in coloro che hanno ricevuto il TE da solo. Nessun effetto collaterale è stato segnalato con questo regime ormonale. E' stata registrata una riduzione dei parametri ematologici che è sembrata dipendere dalla dose di CPA somministrata. Infine, indipendentemente dalla dose di CPA somministrata, i soggetti non hanno riferito cambiamenti nella libido o nella potenza sessuale.

Recentemente sono state sviluppate nuove formulazioni di testosterone a lunga durata di azione tra cui il testosterone undecanoato, (TU). Il TU è stato formulato in olio di semi di tè come preparazione depot a lunga durata d'azione (22). In uno studio condotto sugli ipogonadici è stato dimostrato che il TU disciolto in olio di semi di tè aveva una emivita di 23.7 ± 2.7 giorni dopo una iniezione di 1000 mg (23). In uno studio comparativo in cui è stato utilizzato il TU iniettabile alla dose di 1000 mg è stato dimostrato che quando il TU viene disciolto in olio di semi di ricino la sua emivita aumenta passando a 33.9 ± 4.9 giorni, rendendo dunque questo TU un ottimo candidato per future applicazione nella contraccezione ormonale maschile (24). Nella nostra Clinica si è appena concluso uno studio, in cui è stato utilizzato il TU i.m., insieme al ciproterone acetato (25). Questo studio aveva lo scopo di valutare se una volta indotta una profonda soppressione della spermatogenesi, è possibile mantenere questa condizione con l'utilizzo di una dose ormonale più bassa e che quindi possa dare meno effetti collaterali in un lungo periodo di somministrazione. Abbiamo quindi somministrato CPA alla dose di 20 mg/die più TU alla dose di 1000 mg/6 settimane per 12 settimane. I volontari sono stati, poi, divisi in tre gruppi e hanno ricevuto CPA 20 mg/die più TU 1000 mg/8 settimane, CPA 2 mg/die più TU 1000 mg/8set-

timane e Placebo più TU 1000 mg/8 settimane. E' stata ottenuta una profonda soppressione della spermatogenesi nelle prime 12 settimane di trattamento in cui 14/24 soggetti hanno raggiunto l'azoospermia. La soppressione spermatica è stata mantenuta in tutti i gruppi, non sono state riportate variazioni alcune tra i tre gruppi durante le 32 settimane di trattamento. Il concetto che una volta raggiunta, l'azoospermia può essere mantenuta con una dose più bassa di ormone rappresenta un interessante presupposto da cui partire per la realizzazione di nuovi studi sulla contraccezione maschile.

Nella nostra Clinica abbiamo anche utilizzato un regime ormonale completamente orale costituito da ciproterone acetato e testosterone undecanoato in compresse (26). Questo regime ormonale è stato molto apprezzato dai nostri volontari per il fatto che non richiedeva la somministrazione di alcuna iniezione. Purtroppo però con questa combinazione ormonale non abbiamo ottenuto una profonda soppressione della spermatogenesi, solo un volontario è divenuto azoospermico. La scarsa soppressione della spermatogenesi è sicuramente dovuta alla inadeguata soppressione delle gonadotropine dovuta a sua volta alla farmacocinetica di questa formulazione di testosterone. Infatti, le concentrazioni di testosterone nel sangue dopo assunzione di testosterone undecanoato sono molto variabili da persona a persona, ed anche nella stessa persona da un giorno all'altro, secondariamente anche a fattori quali il tipo di cibo assunto. Purtroppo non sono disponibili altre formulazioni di testosterone assumibile per via orale.

In uno studio recente è stato somministrato a 14 uomini un nuovo progestinico iniettabile il noretisterone enantato (NETE) alla dose di 200 mg/6 settimane insieme al TU alla dose di 1000 mg/6 settimane per 24 settimane (20). Tredici uomini su 14 hanno raggiunto l'azoospermia, è stata però registrata una significativa diminuzione del colesterolo HDL e un aumento dell'ematokrito e del peso corporeo. La comparsa di questi effetti collaterali potrebbe essere dovuta all'elevata attività androgenica del progestinico.

CONCLUSIONI

Sono ormai trascorsi circa 40 anni dall'introduzione del concetto dell'utilizzo degli ormoni per la regolazione della fertilità e oltre 10 anni da quando l'OMS ha confermato l'efficacia e la validità di questo approccio anche nell'uomo. Nonostante la crescita di interesse sia da parte della comunità scientifica che da parte del pubblico verso una forma di contraccezione ormonale per l'uomo, la possibilità di avere un contraccettivo maschile efficace, sicuro e reversibile ancora non esiste. Per raggiungere questo obiettivo, sarà necessario incrementare la ricerca di base sulla fisiologia del sistema riproduttivo maschile e sul controllo molecolare della spermatogenesi, sviluppare nuovi composti avendo come partner una industria farmaceutica interessata allo sviluppo di nuove formulazioni ormonali, per un utilizzo sia orale che sistemico. L'identificazione di antagonisti non-peptidici del GnRH così come di modulatori selettivi dei recettori degli androgeni e del progesterone rappresentano le linee di ricerca più nuove, interessanti e promettenti. Attualmente sono in corso studi su larga scala in cui vengono utilizzate formulazione a lunga durata di azione del testosterone insieme ai progestinici. Se i risultati di questi studi saranno buoni, pensiamo che si possa essere ottimisti e sperare che questi prototipi diventino regimi utilizzabili, quindi acquistabili in farmacia in un futuro molto prossimo.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* 1990; 336:955-95.
2. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril* 1996; 65:821-9.
3. WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Rates of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies. *Int J Androl* 1995; 18:157-65.
4. Cummings DE, Bremner WJ. Prospects for new hormonal male contraceptives. *Clin Endocrinol Metab North Am* 1994; 23:893-922.
5. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, et al. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1360-9.
6. Tom L, Bhasin S, Salameh E, et al. Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:476-83.
7. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, et al. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as a potential male contraceptive regimes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:427-32.
8. Swerdloff RS, Bagatell CJ, Wang C, et al. Suppression of spermatogenesis in men induced by Nal-Glu gonadotropin releasing hormone antagonist and testosterone enanthate (TE) is maintained by TE alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3527-33.
9. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, et al. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Human Reprod* 2001; 16:2570-7.
10. Karen L, Herbst BD, Anawalt JK, et al. Acyline: the first study in humans of a potent, new gonadotropin-releasing hormone antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3215-20.
11. Kamischke A, Ploger D, Venherm S, et al. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomised placebo - controlled feasibility study for male contraception. *Clin Endocrinol* 2000; 53:43-52.
12. Bebb RA, Anawalt BD, Christesen Rb, et al. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:757-62.
13. Anawalt BD, Bebb A, Bremner WJ, et al. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *J Androl* 1999; 20:407-14.
14. Wu WCF, Balasubramanian R, Mulders TMT, et al. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:112-22.
15. Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM, et al. Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. *Fertil Steril* 2000; 74:707-14.
16. Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. *J Androl* 2001; 22:88-95.
17. Handelsman DJ, Conway AJ, Chris JH, et al. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4113-21.
18. Meriggola MC, Bremner WJ, Paulsen AC, et al. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3018-23.
19. Meriggola MC, Bremner WJ, Costantino A, et al. Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. *Hum Reprod* 1998;13:1225-9.
20. Kamischke A, Venherm S, Ploger D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:303-9.
21. Meriggola MC, Costantino A, Bremner WJ, et al. Higher Testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen-progestin regimen. *J Androl* 2002; 23: 684-90.
22. Li MH, Guo SB, Fang RY, et al. Pharmacological and clinical effects of testosterone undecanoate. *New Drugs Clin Rem* 1994; 13:279-81.
23. Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, et al. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. *J Androl* 1998; 19:761-8.
24. Behre HM, Abshagen K, Oettel M, et al. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Europ J Endocrinol* 1999; 140:414-9.
25. Meriggola MC, Costantino A, Cerpolini S, et al. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5818-26.
26. Meriggola MC, Bremner WJ, Costantino A, et al. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. *Fertil Steril* 1997; 68:844-50.