

# LA FERTILITÀ DOPO TERAPIA ORMONALE IN GIOVANI DONNE CON CARCINOMA ENDOMETRIALE

Vera Loizzi<sup>a</sup>, Gennaro Cormio<sup>a</sup>, Antonella Nigro<sup>b</sup>, Giuseppe Varcaccio Garofano<sup>a</sup>,  
Mario Vicino<sup>a</sup>, Luigi Selvaggi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche - Sezione di Ginecologia e Ostetricia "A"

<sup>b</sup>Dipartimento di Biomedicina dell'età Evolutiva - Università di Bari - Piazza Giulio Cesare, 11, 70124 Bari, Italy

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. ssa Vera Loizzi

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche, Università di Bari

Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (BA) Italia

tel: +39 080 5593301; fax: +39 080 5592728; e-mail: vloizzi@tiscali.it

## ABSTRACT

Endometrial cancer is the second more common tumor among women. Since women became pregnant in an older age than the past and because this disease is often evaluated in young patients who desire to maintain their fertility, conservative therapy has become of great interest. For these reasons, we reported two cases of women with apparent stage I who were young and nulliparous and desire to receive progestins instead of surgery. A review of the literature is also provided.

**Key words:** *conservative therapy, endometrial cancer*

## RIASSUNTO

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta nel mondo il secondo tumore della sfera genitale femminile. La possibilità di adottare un trattamento conservativo è di grande interesse, infatti, con lo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza diventa sempre più frequente la possibilità di riscontrare un carcinoma dell'endometrio in nullipare desiderose di preservare la propria capacità riproduttiva. A tal proposito riportiamo 2 casi di giovani donne trattate con progestinici per un carcinoma endometriale non infiltrante presso il nostro Istituto di Ginecologia e Ostetricia II del Policlinico di Bari. E', inoltre, riportata una review della letteratura.

**Parole chiave:** *terapia conservativa, carcinoma endometrio*

## INTRODUZIONE

Il carcinoma dell'endometrio rappresenta nel mondo il secondo tumore della sfera genitale femminile con un'incidenza di 150.000 nuovi casi all'anno, preceduto solo dal carcinoma della mammella.

L'età media alla diagnosi è 60 anni con maggior frequenza nelle età comprese tra i 50 e i 70. Il 20-25% dei casi, tuttavia, si manifesta prima della menopausa e nel 3-5% dei casi colpisce donne d'età inferiore ai 40 anni. Dal punto di vista clinico sono riconosciuti due tipi di carcinoma dell'endometrio: il tipo I che è estrogeno dipendente e il tipo II che sarebbe invece estrogeno indipendente (1, 2). Il tipo I, più frequente in pre- o perimenopausa, è tendenzialmente ad istotipo endometrioide ben differenziato e può essere preceduto od associato ad iperplasia endometriale; solitamente esprime elevate concentrazioni di recettori per estrogeni e progesterone. La prognosi è generalmente favorevole, con sopravvivenza globale a 5 anni superiore all'85%. Il tipo II è più frequente in età avanzata, prevalentemente ad istotipo sieroso o a cellule chiare o adenosquamoso scarsamente differenziato. Questo tipo non è preceduto da un'iperplasia, è caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto al tipo I e la sopravvivenza a 5 anni è pari al 58% (1).

Il carcinoma endometriale che insorge in età giovanile sembrerebbe essere più spesso di tipo I ben differenziato e ricco di recettori per gli estrogeni e il progesterone e queste caratteristiche sarebbero responsabili della buona prognosi di questi tumori in giovane età (3). Attualmente, la terapia d'elezione del carcinoma dell'endometrio è la chirurgia demolitiva che comporta la perdita della funzione riproduttiva. La possibilità di adottare un trattamento conservativo è di grande interesse, infatti, con lo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza diventa sempre più frequente la possibilità di riscontrare un carcinoma dell'endometrio in nullipare desiderose di preservare la propria capacità riproduttiva. La conoscenza che gli estrogeni possono essere implicati nell'eziopatogenesi dei carcinomi endometriali ha rappresentato il presupposto per l'utilizzo dei progestinici nell'approccio farmacologico in pazienti giovani. Infatti, i progestinici agiscono sull'endometrio sia antagonizzando gli estrogeni sia con effetti indipendenti e vengono utilizzati da tempo nel trattamento delle iperplasie endometriali, con o senza atipie, con successi superiori al 70% (4). Le prime esperienze nell'utilizzo dei progestinici nel trattamento del carcinoma endometriale si sono avute nelle forme metastatiche o recidivanti, per le quali sono state descritte risposte complete in circa il 25-30% dei casi (5, 6). Sulla base di tali esperienze, presso l'Istituto di

Ginecologia e Ostetricia II del Policlinico di Bari, abbiamo utilizzato i progestinici in giovani donne desiderose di prole affette da carcinoma endometriale non infiltrante.

## CASI CLINICI

Presso il centro di Ginecologia e Ostetricia II dell'Università di Bari sono state trattate con terapia conservativa 2 pazienti affette da carcinoma endometriale e desiderose di preservare la propria capacità riproduttiva.

Il primo caso riguarda una paziente nullipara di 38 anni con storia d'infertilità da più di 2 anni. La paziente era stata sottoposta ad indagini diagnostiche per sterilità presso altro Istituto. Durante l'isteroscopia diagnostica era stata effettuata una biopsia su una formazione sessile della parete posteriore della cavità che aveva evidenziato all'esame istologico un adenocarcinoma dell'endometrio non infiltrante il miometrio. A questo punto era stata inviata presso il nostro centro di Ginecologia e Ostetricia, dove sono stati eseguiti i marcatori tumorali che sono risultati negativi e ripetuta una biopsia isteroscopica che riconfermava la diagnosi di ingresso. La paziente è stata, pertanto, sottoposta a 6 mesi di terapia ormonale con megestrolo acetato 160 mg 1 compresa al dì e a controllo biotico isteroscopico ogni 3 mesi ottenendo una risposta completa al trattamento. Pertanto, a 2 mesi dalla sospensione del trattamento ormonale, la paziente ha eseguito una fecondazione medicalmente assistita (FIVET). Espletato il parto attraverso taglio cesareo, la paziente è stata monitorata con controlli trimestrali tramite marcatori, visita ginecologica e biopsie isteroscopiche e, a distanza di 12 mesi dal parto, ha presentato una recidiva di malattia. A questo punto è stata sottoposta a intervento di isterectomia totale semplice, annessectomia bilaterale e washing peritoneale. L'esame citologico del liquido peritoneale è risultato negativo e l'esame istologico ha evidenziato un adenocarcinoma endometriale G1, M1 infiltrante la mucosa cervicale in maniera focale. La paziente è attualmente seguita trimestralmente presso il nostro ambulatorio di oncologia ginecologica, ed è libera da malattia dopo un periodo di follow-up di 15 mesi.

La seconda paziente è una giovane nullipara di 32 anni con storia d'infertilità da più di un anno. Ad un controllo laparoscopico per sterilità con cromocelioscopia, le è stata riscontrata una formazione ovarica, precedentemente osservata un controllo ecografico. È stato richiesto un esame estemporaneo sul pezzo che diagnosticava adenoacantoma G1 endometriale dell'ovaio. L'intervento è stato, pertanto, convertito a chirurgia laparotomia e la paziente è stata sottoposta ad annessectomia sinistra, omentectomia, appendicectomia, biopsie peritoneali e washing peritoneale che risultavano esenti da malattia all'esame istologico definitivo. Dieci mesi dopo l'intervento, la paziente è stata sottoposta a isteroscopia con biopsia di una formazione sessile della parete posteriore della cavità uterina che è risultata all'esame istologico una localizzazione endometriale di adenoacantoma ben differenziato. La risonanza magnetica della pelvi non ha evidenziato diffusioni della malattia e il miometrio risultava apparentemente non infiltrato. La paziente a questo punto, desiderosa di prole, ha iniziato un programma terapeutico a base di megestrolo acetato 160mg 1 compresa al dì che ha eseguito per un totale di 12 mesi conseguendo una completa regressione della lesione. Durante questo periodo, la paziente è stata routinariamente monitorata ogni 3-6 mesi con visita, ecografia, marcatori e isteroscopia e a distanza di uno e due anni dalla fine del trattamento medico ha conseguito spontaneamente 2 gravidanze che ha espletato tramite taglio cesareo. Attualmente è in follow-up presso il nostro ambulatorio di ginecologia oncologica da più di 3 anni senza evidenze di malattia.

## DISCUSSIONE E REVIEW DELLA LETTERATURA

Il primo caso di carcinoma endometriale IA-G1 trattato con progestinici con risposta completa e successiva gravidanza fu descritto per la prima volta da Kempson nel 1968 (7). In letteratura sono presenti un totale di 26 lavori che descrivono 140 casi di carcinoma dell'endometrio trattato con progesterone (Tabella I). Dall'analisi di questi studi emerge che erano tutte pazienti giovani d'età compresa tra 15 e 41 anni, nullipare con storia anamnestica o d'obesità o d'infertilità. La maggior parte delle pazienti è risultata affetta da carcinoma endometriale ben differenziato. Per quanto concerne lo stadio, 131 pazienti erano affette da carcinomi allo stadio IA e 9 allo stadio II. Sono stati adottati diversi schemi terapeutici a base di progestinici con durata variabile. Il monitoraggio endometriale durante terapia è stato eseguito attraverso un prelievo endometriale ad intervalli di 1-3 mesi. È stata riportata una risposta completa alla terapia in 105 pazienti e per risposta completa era intesa non solo la regressione del carcinoma, ma anche l'assenza di qualsiasi forma d'iperplasia. Una possibile gravidanza è stata consentita alla paziente dopo almeno 2 prelievi negativi.

Nella letteratura sono state riportate informazioni su 28 donne che hanno partorito dopo trattamento conservativo e di queste, 20 hanno ottenuto una gravidanza spontanea, mentre 8 sono state sottoposte a procedure di procreazione medicalmente assistita ed hanno ottenuto tutte una gravidanza. Dopo il parto è stata eseguita un'isterectomia in 6 casi: in 5 pazienti l'isterectomia è stata eseguita al termine del programma riproduttivo in assenza di segni di persistenza o ripresa della malattia; in un caso l'isterectomia è stata eseguita per positività del prelievo endometriale due mesi dopo il parto. Nelle rimanenti 35 pazienti è stata descritta una non risposta alla terapia ormonale iniziale e di queste, abbiamo informazioni solo dei 32 casi sottoposti a isterectomia. I nostri 2 casi si aggiungono pertanto a quei 28 casi di donne che dopo terapia conservativa ormonale per un carcinoma endometriale stadio IA hanno ottenuto una gravidanza; di queste solo 8 in letteratura sono state sottoposte ad un programma di fecondazione medicalmente assistita.

Pertanto, alla luce dei dati della letteratura e dei 2 casi da noi riportati, si può dedurre che è possibile adottare, in casi selezionati, un trattamento conservativo con progestinici al fine di rispondere ad un forte desiderio di prole da parte della paziente. La selezione riguarda in particolare lo stadio, l'istotipo ed il grado di differenziazione dal momento che sono candidate a questo approccio esclusivamente le giovani donne affette da adenocarcinoma endometriale ben differenziato e possibilmente con stadio non superiore al IIA. Esistono però alcuni limiti che rendono questa selezione non scevra da incertezze. Infatti, è possibile che la malattia possa venire sottostadiata, soprattutto perchè l'infiltrazione miometriale, la diffusione peritoneale ed eventuali micrometastasi ovariche o linfonodali sono spesso mal valutabili con le comuni tecniche di staging. I rischi del trattamento ormonale conservativo in donne giovani affette da carcinoma endometriale ben differenziato allo stadio IA non risultano particolarmente elevati. A fronte di ciò è incoraggiante la possibilità di ottenere una o più gravidanze anche in donne sterili con l'utilizzo di tecniche di procreazione medicalmente assistita senza che ciò possa influenzare l'evoluzione della malattia. Va comunque precisato che allo stato attuale la terapia ormonale non può essere considerato un trattamento definitivo. Mancano, infatti, i dati d'osservazione a lungo termine e pertanto resta poco conosciuta l'evoluzione delle recidive dopo la conclusione del trattamento. Sotto questo profilo sarebbe consigliabile un trattamento chirurgico

demolitore al termine del programma riproduttivo, anche se questo non è confermato dai dati di letteratura. La decisione di una terapia conservativa deve necessariamente essere preceduta da un preciso inquadramento del caso. La stadiazione deve mirare ad una corretta valutazione dell'integrità del miometrio. Allo stato attuale la risonanza magnetica nucleare con mezzo di contrasto e l'ecografia trans-vaginale si sono dimostrati i mezzi più adeguati potendo raggiungere il 90% di accuratezza (4, 8, 9). La risposta alla terapia

può essere ottenuta nell'arco di 3-9 mesi; ottenuta la remissione, dopo due esami negativi, la paziente va incoraggiata ad iniziare il programma riproduttivo a breve termine e durante tale periodo va proseguita una stretta sorveglianza con un prelievo endometriale praticato ad intervalli da adattare ad ogni singolo caso ma, comunque, non superiori ai 6 mesi. Particolare attenzione va posta, soprattutto, nell'informare la paziente dei limiti, dei rischi e delle incertezze che ancora gravano su questo campo.

**Tabella 1. Review della letteratura.**

<b>Autori</b>	<b>Stadio</b>	<b>Grado</b>	<b>Risposta Completa</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Follow-up (mesi)</b>
O'Neill 1970 <sup>10</sup>	1 IA	1 G1	1	0	-
Farhi 1986 <sup>11</sup>	4 IA	4 G1	3	1	21-120
Kim 1997 <sup>8</sup>	7 IA	7 G1	4	0	7-46
Paulson 1990 <sup>12</sup>	1 IA	1 G1	1	0	6
Kimming 1995 <sup>13</sup>	1 IA	1 G1	1	0	12
Fechner 1974 <sup>14</sup>	1 IA	1 G1	0	0	-
Greenblatt 1982 <sup>15</sup>	1 IA	1 G1	1	0	27
Randall 1997 <sup>16</sup>	12 IA	12 G1	9	1	9-78
Zanetta 1997 <sup>17</sup>	1 IA	1 G1	1	0	52
Niwa 1994 <sup>18</sup>	1 IA	1 G1	1	0	12
Schammel 1998 <sup>19</sup>	5 IA	5 G1	4	0	57
Kempson 1968 <sup>7</sup>	4 IA	3 G1- 1 G2	1	0	-
Sardi 1998 <sup>20</sup>	4 IA	3 G1- 1 G2	3	0	20-72
Ivanov 1999 <sup>21</sup>	2 IA	2 G1	2	0	36
Mitsushita 2000 <sup>22</sup>	1 IA	1 G1	0	0	-
Lee 1989 <sup>23</sup>	4 IA	4 G1	3	0	-
Imai 2001 <sup>24</sup>	6 IA- 9 II	13 G1- 2 G2	8	2	6-146
Bokhman 1985 <sup>25</sup>	19 IA	15 G1- 4 G2	15	0	60
Vinker 1999 <sup>26</sup>	1 IA	1 G1	0	0	48
Susumu 2001 <sup>27</sup>	14 IA	14 G1	12	7	-
Kaku 2001 <sup>28</sup>	12 IA	10 G1- 2 G2	9	2	13-90
Duska 2001 <sup>29</sup>	12 IA	11 G1- 1 G2	10	0	-
Fujiwara 2002 <sup>30</sup>	1 IA	1 G1	0	0	-
Lowe 2003 <sup>31</sup>	2 IA	2 G1	2	1	40
Goltieb 2003 <sup>32</sup>	13 IA	13 G1	13	6	358
Yarali 2004 <sup>33</sup>	1 IA	1 G1	1	0	2

## BIBLIOGRAFIA

1. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-7
2. Emons G, Fleckenstein G, Hinney B, et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:227-42
3. Crissman Jd, Azoury RS, Barnes AE, et al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57:699-704
4. Wang S, Pudney J, Song J, et al. Mechanisms involved in the evolution of progesterin resistance in human endometrial hyperplasia--precursor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 88:108-17
5. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1736-44
6. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 1994; 21:100-6
7. Kempson R, Pokorny G. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. *Cancer* 1968; 21:650-62
8. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, et al. Progesterin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997; 79:320-7
9. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1987; 60:2035-41
10. O'Neill RT. Pregnancy following hormonal therapy for adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108:318-21
11. Farhi Dc, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68:741-5
12. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins. *Fertil Steril* 1990; 54:735-6
13. Kimmig R, Strowitzki T, Muller-Hocker J, et al. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy. *Gynecol Oncol* 1995; 58:255-7
14. Fechner R, Kaufman R. Endometrial adenocarcinoma in stein-leventhal syndrome. *Cancer* 1974; 34:444-52
15. Greenblatt RB, Gambrell RD, Jr., Stoddard LD. The protective role of progesterone in the prevention of endometrial cancer. *Pathol Res Pract* 1982; 174:297-318
16. Randall TC, Kurman RJ. Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90:434-40
17. Zanetta G. Conservative management of endometrial carcinoma with prolonged preservation of the uterus in a young patients. *Int J Gyn Cancer* 1997; 1997:332
18. Niwa K, Yokoyama Y, Tanaka T, et al. Successful pregnancy in a patient with endometrial carcinoma treated with medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255:91-4
19. Schammel D, Mittal K, Kaplan K, et al. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy. A report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:327-35
20. Sardi J, Anchezar Henry J, Panicles G, et al. Primary hormonal treatment for early endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:565-8
21. Ivanov S, Kurlov T, Milev A, et al. [primary hormone treatment of early endometrial cancer]. *Akush Ginekol (sofia)* 1999; 38:20-3
22. Mitsushita J, Toki T, Kato K, et al. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000; 79:129-32
23. Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8:201-13
24. Imai M, Jobo T, Sato R, et al. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus--usefulness and limitations. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22:217-20
25. Bokhman JV, Chepick OF, Volkova AT, et al. Can primary endometrial carcinoma stage I be cured without surgery and radiation therapy? *Gynecol Oncol* 1985; 20:139-55
26. Vinker S, Dgani R. Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients: has its time arrived?. *Harefuah* 1999; 136:633-6
27. Susumu N, Aoki D, Suzuki N, et al. Hormonal therapy for endometrial adenocarcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28:934-45
28. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167:39-48
29. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83:388-93
30. Fujiwara H, Shibahara H, Usui R, et al. Unsuspected uterine carcinosarcoma (heterologous) diagnosed following conservative therapies with medroxyprogesterone acetate for presumed early-stage endometrial carcinoma. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47:129-31
31. Loue MP, Cooper BC, Sood AK, et al. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of Gigo grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003; 91:569-72
32. Gotlieb WH, Beiner Ee, Shalmon B, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003; 102:718-25
33. Yarali H, Bozdog G, Aksu T, et al. A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertil Steril* 2004; 81:214-6