

L'ISTEROSCOPIA NELLA IDENTIFICAZIONE E NEL MONITORAGGIO DELLE ALTERAZIONI ENDOMETRIALI NEL TRATTAMENTO ORMONALE ADIUVANTE DEL CARCINOMA MAMMARIO

Onofrio Triolo, Andrea Azzerboni, Giovanna Imbesi, Roberta Granese, Maria Le Donne, Laura Imbruglia

Dipartimento Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Medicina della Riproduzione

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Associato Onofrio Triolo

Dipartimento Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Medicina della Riproduzione

Via Consolare Valeria - Gazzi, 98124 Messina (ME) Italia

tel: +39 090 2213809; fax: +39 090 2937083; e-mail: otriolo@unime.it

ABSTRACT

The incidence of breast cancer continues to increase and it represents one of the leading causes of death in females. For several decades tamoxifen has been the most widely used drug in adjuvant hormone therapy for such neoplasia, recently substituted in many cases by aromatase inhibitors. The potential adverse effects these drugs can cause at uterine level entail the need to use simple and effective strategies for the monitoring, diagnosing and treating of such pathologies. Notwithstanding the valid contribution of the transvaginal ultrasonography in evaluating endouterine alterations, changes induced by these drugs at endometrial level in such patients can cause, in many cases, considerable difficulties of interpretation and diagnosis. The use of hysteroscopy is confirmed as an indispensable and often decisive support in the timely and definitive diagnosis of endometrial pathologies, of their monitoring and treatment. In the present work endouterine alterations found at the hysteroscopy in 209 patients with advanced mammary neoplasia, who have undergone post-surgical adjuvant treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors are analyzed, with particular concern to the comparison between ultrasound scan evaluation and hysteroscopy in the diagnostic approach, in the treatment and in the follow-up.

Key words: *breast carcinoma, tamoxifen, aromatase inhibitors, endometrium, hysteroscopy*

RIASSUNTO

L'incidenza del carcinoma della mammella è in costante aumento e rappresenta una delle principali cause di morte per il sesso femminile. Il tamoxifene costituisce da diversi decenni il farmaco più usato nel trattamento ormonale adiuvante di questa neoplasia, sostituito di recente in molti casi dagli inibitori dell'aromatasi. I potenziali effetti collaterali negativi che questi farmaci possono determinare a livello uterino implicano la necessità di attuare semplici ed efficaci strategie per il monitoraggio, la diagnosi ed il trattamento di queste patologie. Nonostante il valido contributo dell'ecografia transvaginale nella valutazione delle alterazioni endouterine, le modificazioni indotte da questi farmaci a livello endometriale in queste pazienti possono comportare in molti casi notevoli difficoltà interpretative e diagnostiche. L'impiego dell'isteroscopia si conferma un supporto indispensabile e spesso decisivo nella diagnosi definitiva e tempestiva delle patologie endometriali, del loro monitoraggio e del loro trattamento. Nel lavoro vengono analizzate le alterazioni endouterine riscontrate all'esame isteroscopico in 209 pazienti con pregressa neoplasia mammaria, sottoposte a trattamento adiuvante post-chirurgico con tamoxifene ed inibitori dell'aromatasi, con particolare riguardo al confronto tra valutazione ecografica ed isteroscopica nell'approccio diagnostico, nel trattamento e nel follow-up.

Parole chiave: *carcinoma mammario, tamoxifene, inibitori aromatasi, endometrio, isteroscopia*

INTRODUZIONE

Il trattamento adiuvante del carcinoma mammario si è avvalso negli ultimi decenni della terapia endocrina, in considerazione della spiccata ormonodipendenza di parte delle cellule neoplastiche che posseggono recettori specifici per determinati ormoni (1). È noto da oltre un secolo che la presenza soprattutto degli estrogeni è di estrema importanza per la sopravvivenza e la moltiplicazione delle cellule del carcinoma mammario. Di conseguenza, la privazione completa degli estrogeni riveste tuttora un ruolo chiave nell'approccio terapeutico al carcinoma della mammella (2). In premenopausa, il blocco della sintesi degli estrogeni può essere ot-

tenuto mediante la castrazione (in passato chirurgica, oggi farmacologica) mediante la somministrazione degli analoghi del Gn-RH che bloccano a livello ipofisario la produzione delle gonadotropine e, pertanto, la funzione ovarica. In post-menopausa, è stato proposto, in passato, l'impiego della aminoglutetimide, il primo inibitore dell'aromatasi (IA), impiegato inizialmente come anticonvulsivante, la quale, impedendo la sintesi dei precursori surrenalici e la loro aromatizzazione periferica, determina il blocco della produzione estrovarica degli estrogeni (3, 4). L'impedimento del legame tra gli estrogeni circolanti ed i recettori specifici delle cellule mammarie neoplastiche si basa invece sulla somministrazione di "anti-ormoni", nel caso specifico "anti-estrogeni", sostanze in grado di

legarsi competitivamente e più stabilmente, ma in modo inerte, ai siti recettoriali per l'estradiolo, ostacolando di fatto l'innescio della sequenza degli eventi intracellulari responsabili della sopravvivenza e della moltiplicazione delle cellule che costituiscono le micrometastasi. Nell'ambito di queste sostanze, definite anche Modulatore Selettivi dei Recettori Estrogenici (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERMs), per parecchi anni il tamoxifene ha costituito il farmaco di scelta nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario "ormono-sensibile". La sua modulazione di tipo antiestrogenico sulle cellule dell'epitelio mammario inibisce la crescita della neoplasia, agendo con un meccanismo di tipo antagonista-competitivo a livello dei siti recettoriali per gli estrogeni. Inoltre, è stato evidenziato che la combinazione della chemioterapia con il tamoxifene riduce il rischio locale, regionale ed ipsilaterale di recidiva della neoplasia, come pure quello della mammella controlaterale. Alcuni autori hanno inoltre dimostrato che il trattamento di donne sane, ma ad alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario, riduce dopo 3,6 anni del 45% l'insorgenza del carcinoma primario (5). Al contrario, si ritiene che sull'endometrio, sia a livello stromale sia epiteliale, sul miometrio e sull'epitelio vaginale delle donne in post-menopausa il tamoxifene eserciti un marcato effetto di tipo estrogenico, promuovendo di conseguenza una serie di attività trascrizionali e protidosintetiche specifiche degli effettori dei recettori estrogenici e progestinici (6). La sua azione risulta pertanto alquanto complessa: infatti, se da una parte gli effetti agonisti sono positivi, in quanto aiutano a prevenire l'osteoporosi postmenopausale, diversi studi hanno messo chiaramente in evidenza che la terapia prolungata con tamoxifene in donne con neoplasia mammaria in postmenopausa, oppure in soggetti sani trattati a scopo preventivo, sarebbe responsabile dell'aumento significativo (da due a quattro volte) di patologie proliferative del corpo uterino, sia benigne (iperplasia, polipi endometriali) sia maligne (adenocarcinomi endometriali e, forse, sarcomi) ed inoltre di complicanze tromboemboliche (7-9). Si ritiene che l'effetto carcinogenetico del tamoxifene possa essere di tipo promotore, in analogia a quanto osservato nei casi di trattamenti estrogenici prolungati non bilanciati (10). D'altra parte, tenuto conto che la terapia endocrina adiuvante prolunga significativamente il periodo libero da malattia e la sopravvivenza media delle pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce in post-menopausa, e che riduce del 47% il rischio di recidiva e del 26% il rischio di morte, è indiscusso che il trattamento con tamoxifene è di notevole importanza (11). L'inserimento del tamoxifene da parte della IARC (International Agency for Research on Cancer della WHO) nell'elenco dei farmaci cancerogeni e l'ampia diffusione del suo impiego clinico hanno messo in forte evidenza diversi problemi connessi alla sorveglianza, soprattutto dell'endometrio, nelle pazienti trattate con questo farmaco, quali:

- Identificazione della metodica diagnostica di screening più appropriata, semplice, non invasiva, ben accetta, ma accurata;
- Ruolo della valutazione endometriale basale, prima cioè dell'inizio del trattamento;
- Attesa dell'evento emorragico per l'attivazione del work-up diagnostico della popolazione a rischio.

Nell'ambito della grossa mole di dati riportati in letteratura emergono altresì degli elementi di ordine metodologico in merito al monitoraggio ed alla interpretazione dei dati riguardanti queste pazienti in trattamento con tamoxifene. L'ecografia transvaginale costituisce ormai la metodica di scelta per la misurazione dello spessore endometriale in pazienti con sanguinamento post-menopausale e la maggior parte degli operatori sono concordi nel ritenere che uno spessore della rima endometriale inferiore a 4-5 mm, misurato in doppio strato, costituisca un eccellente valore

predittivo per l'esclusione del carcinoma dell'endometrio (12-14). Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma della mammella il trattamento con tamoxifene è associato con elevata frequenza ad alterazioni dei patterns della rima endometriale, suggestivi spesso della presenza di polipi, iperplasia, carcinomi. Diversi reports hanno evidenziato una marcata discordanza (45-90%) tra i patterns ecografici, l'aspetto isteroscopico e quello istologico dell'endometrio, per cui si ritiene che il cut-off ecografico di 4-5 mm non possa essere adottato per lo screening ed il monitoraggio di queste pazienti, in quanto con questa soglia, un numero alquanto elevato di pazienti verrebbe ad essere sottoposto inutilmente ad accertamenti di 2° livello (isteroscopia, biopsia endometriale). D'altra parte, l'innalzamento del cut-off a 8-10 mm proposto da alcuni Autori comporterebbe un aumento della specificità del test, ma, al contempo, una riduzione del valore predittivo e, quindi, della sua sensibilità (15-18). Pertanto, in considerazione di questi importanti effetti collaterali del tamoxifene si è cercato di puntare su altre strategie terapeutiche per il trattamento adiuvante del carcinoma mammario, per cui l'attenzione si è rivolta nuovamente nei confronti degli inibitori delle aromatasi di recente introduzione. A differenza del tamoxifene, che inibisce l'attività degli estrogeni legandosi in modo competitivo ai recettori estrogenici, queste sostanze agiscono invece bloccando la conversione degli androgeni ad estrogeni e riducendo la loro concentrazione a livello plasmatico e tissutale (19, 20). Gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione, anastrozolo e letrozolo, e l'inibitore steroideo exemestano bloccano per il 97-99% l'attività di questo enzima e si sono rivelati superiori al tamoxifene nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario, tanto che alcune autorevoli Società di Oncologia raccomandano il loro impiego nelle pazienti in post-menopausa con neoplasia mammaria primitiva ormono-sensibile (21-24). È stato accertato che l'incidenza di effetti collaterali negativi sono significativamente inferiori nelle pazienti trattate con anastrozolo, rispetto a quelle trattate con tamoxifene (25). I risultati dell'importante trial ATAC (Arimedex, Tamoxifen, Alone or in Combination) hanno infatti dimostrato che il carcinoma dell'endometrio, il sanguinamento vaginale e le perdite vaginali hanno una incidenza nettamente inferiore con l'anastrozolo suggerendo che esso possa esercitare addirittura un'azione protettiva contro le neoplasie uterine (26). Nel presente lavoro abbiamo voluto analizzare il ruolo e l'importanza dell'isteroscopia nella valutazione dell'incidenza e della natura degli effetti collaterali a livello dell'endometrio nelle pazienti con carcinoma della mammella, in terapia con tamoxifene e/o con gli inibitori dell'aromatasi di terza generazione.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso l'Ambulatorio di Isteroscopia Diagnostica del Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Medicina della Riproduzione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" di Messina. Su 3560 donne, sono state prese in considerazione complessivamente 216 pazienti, tutte con anamnesi personale positiva per carcinoma della mammella, afferite all'Ambulatorio dal 1° gennaio 1995 al 31 maggio 2007. L'età era compresa tra 39 e 91 anni (media 59,9 anni), la parità tra 0 e 9 (media 2,3), 202 donne (93,5%) erano coniugate, 14 (6,5%) erano nubili (Tabella I). Al momento dell'intervento chirurgico per il trattamento della neoplasia mammaria, 197 delle pazienti (91,2%) erano già in postmenopausa, mentre 19 (8,8%) erano ancora regolarmente mestruate. Per quanto riguardava il trattamento chirurgico, 135 (62,5%) erano state sottoposte a quadrantectomia, 66 (30,5%) a mastectomia. In quindici casi nei quali la neoplasia era recidivata, tre pazienti (1,4%) avevano subito una doppia quadrantectomia, cinque (2,3%) una doppia mastectomia, sei (2,8%) una mastectomia seguita da una quadrantectomia. In una paziente (0,46%), infine, alla

Tabella I – Caratteristiche delle pazienti (216)

Età (anni)	39-91 (media 59.9)
Parità	0-9 (media 2.3)
Coniugate (%)	202 (93.5)
Nubili (%)	14 (6.5)

mastectomia iniziale era seguita una quadrantectomia controlaterale e quindi la mastectomia definitiva. Dopo l'intervento chirurgico, il trattamento della neoplasia mammaria era stato completato in 63 casi con radioterapia e chemioterapia antiblastica, in 51 soltanto con radioterapia locale, in 15 con la sola chemioterapia. Le altre 87 pazienti non erano state sottoposte a nessuna delle suddette terapie adiuvanti. Per quanto riguarda l'ormonoterapia complementare, in 35 casi essa non era stata effettuata, 153 donne avevano assunto tamoxifene, 1 aveva assunto toremifene, un altro antiestrogeno, 5 erano state trattate con inibitori delle aromatasi di terza generazione (anastrozolo, letrozolo, exemestano), 22 pazienti avevano iniziato il trattamento con tamoxifene e successivamente di queste 19 erano passate a terapia con gli inibitori delle aromatasi, tre al toremifene. Inoltre, in 10 delle pazienti trattate con tamoxifene ed in tre di quelle trattate con inibitori dell'aromatasi era stata associata la terapia con analoghi del Gn-RH. Nel gruppo trattato soltanto con tamoxifene, la durata della terapia variava da uno fino a 240 mesi (media 40,5 mesi), in quello degli inibitori dell'aromatasi da tre a 50 mesi (media 28,5). Nelle donne del gruppo tamoxifene/inibitori dell'aromatasi la durata della terapia variava da tre a 65 mesi (media 27,6 mesi) per il tamoxifene, da uno a 29 mesi per gli inibitori dell'aromatasi (media 8,6 mesi). Alla data dell'esame isteroscopico, il tempo trascorso dall'intervento chirurgico variava complessivamente da due a 250 mesi (media 58,1 mesi). L'indicazione alla esecuzione dell'isteroscopia era costituita in 136 pazienti dall'ecografia transvaginale (ETV), in 33 dalla comparsa di sanguinamento uterino anormale (Abnormal Uterine Bleeding, AUB), consistente in spotting o franca metrorragia, in 24 casi le due indicazioni suddette erano associate, in quanto l'esame ecografico, eseguito a seguito della comparsa di perdite ematiche anormali, aveva evidenziato dei patterns alterati a livello della cavità uterina. In altre 20 pazienti l'esame era stato richiesto come semplice follow-up, in due, sulla base di un reperto anormale riscontrato alla TC pelvica, in un'altra per il riscontro di cellule ghiandolari atipiche di origine incerta all'esame colpocitologico. L'isteroscopia diagnostica è stata effettuata abitualmente in regime ambulatoriale e, salvo rari e particolari casi, non è stata utilizzata alcuna premedicazione farmacologica. Per l'esame sono state impiegate ottiche isteroscopiche con angolo visivo di 30°, inizialmente del diametro di 5 mm e successivamente del diametro di 3 oppure di 1.9 mm (Karl Storz, Tuttlingen, Germania). La distensione della cavità uterina è stata ottenuta mediante l'insufflazione di CO₂, erogata da un isteroinsufflatore a velocità e pressione accuratamente controllate, oppure, soprattutto in presenza di sanguinamento uterino, con l'impiego di mezzi di distensione liquidi costituiti da soluzione urologica (mannitolo-sorbitolo) oppure da soluzione fisiologica. Nei casi di eccessive difficoltà legate a problemi anatomici locali (stenosi e/o conglutinazione cervicali, assoluta intolleranza o, comunque, mancata collaborazione della paziente, ecc.) è stata consigliata l'esecuzione dell'esame in anestesia generale. L'isteroscopia è stata sempre preceduta da una accurata anamnesi personale, sia di ordine generale che, soprattutto, ostetrico-ginecologico, da una informazione dettagliata ed esauriente sulla procedura stessa e dopo regolare sottoscrizione di un apposito consenso. In tutti i casi l'esame è stato completato con brushing endocavitario per esame citologico ed eventuale biopsia mirata nei casi di sospetta patologia endometriale disfunzionale oppure neoplastica. In

presenza di neoformazioni polipoidi prive di caratteristiche sospette, oppure di fibromiomi sottomucosi sintomatici, è stata proposta la loro asportazione mediante successiva isteroscopia operatoria in narcosi. Nei casi di patologia francamente neoplastica, è stato consigliato l'ulteriore approfondimento diagnostico per la stadiazione e la pianificazione dell'appropriata strategia terapeutica.

RISULTATI

Delle 216 pazienti con anamnesi personale positiva per carcinoma della mammella, in sette casi non è stato possibile eseguire ambulatoriamente l'esame per importanti alterazioni anatomiche locali (conglutinazione e/o stenosi cervico-vaginali) legate ad esiti cicatriziali da pregressi traumi ostetrici o da interventi chirurgici locali (conizzazione, trachelorrafia, trachelo-, colpoplastica, ecc.). Queste pazienti rifiutarono di eseguire l'esame in anestesia generale. Tutte queste pazienti erano state trattate soltanto con tamoxifene, per cui quelle valutabili di questo gruppo sono risultate in definitiva 146. Allo scopo di una maggiore omogeneità nell'analisi, le pazienti esse sono state suddivise innanzitutto in base al tipo di trattamento effettuato e quindi a seconda della indicazione isteroscopica, con particolare riguardo a quella ultrasonografica. I risultati messi in evidenza dall'esame isteroscopico nei diversi gruppi di pazienti sono stati analizzati separatamente.

Trattamento con tamoxifene (146 pz)

In questo gruppo di donne l'indicazione all'isteroscopia era costituita in 90 casi dall'ecografia transvaginale, in 25 da sanguinamento uterino anormale, in 17 da AUB e dal riscontro di patterns ecografici alterati, mentre nelle rimanenti 14 il controllo endoscopico era stato richiesto semplicemente come follow-up. In particolare, nel primo gruppo, l'ecografia aveva posto in 69 casi la diagnosi di ispessimento della rima endometriale, variabile da 6 a 37 mm, in 12 casi aveva indicato la presenza di un polipo endouterino, in otto la presenza di una raccolta liquida endocavitaria, associata in due ad una neoformazione ed in uno ad ispessimento dell'endometrio. In una paziente, infine, era stata ipotizzata la presenza di un mioma sottomucoso. Nelle 17 pazienti con indicazione associata AUB/ETV, l'esame ecografico aveva posto la diagnosi di ispessimento dell'endometrio in 12 casi, di neoformazione polipoide in quattro, di mioma sottomucoso in un altro. Nelle 69 donne con ispessimento della rima endometriale, l'esame isteroscopico ha confermato la diagnosi soltanto in due pazienti (2,9%), nelle quali la mucosa si presentava effettivamente spessa, disomogenea, e la biopsia evidenziava un endometrio a prevalenza stromale, con aree di decidualizzazione. In tutte le altre la mucosa appariva atrofica, associata in 29 casi alla presenza di una o più formazioni polipoidi, in due a sinechie, in una ad un mioma intramurale a sviluppo sottomucoso. Nelle 12 pazienti con sospetto polipo endometriale, la diagnosi è stata confermata dall'isteroscopia in 10 casi, mentre nelle altre due era presente atrofia della mucosa, peraltro riscontrata anche in nove delle precedenti: soltanto in una, infatti, l'endometrio era spesso, disomogeneo, ma senza alcun carattere di atipia. La presenza della raccolta liquida endouterina è stata confermata all'esame isteroscopico in tutte le pazienti: in due casi si trattava di una raccolta ematica, associata in uno ad endometrio iperplastico, di aspetto cerebroide, ed in un altro alla presenza di una neoformazione polipoide vegetante. L'esame istologico era compatibile in entrambi con un adenocarcinoma endometriale ben differenziato (G1 FIGO), focale nel secondo caso. In cinque pazienti la raccolta endouterina era costituita da muco denso, biancastro, con endometrio del tutto atrofico, con presenza in un caso di un polipo, mentre

in un'altro la raccolta era costituita da piometra, in presenza di mucosa spessa, disomogenea, congesta e displasia moderata all'esame istologico. Nella paziente, infine, con diagnosi ecografica di mioma sottomucoso, questo è stato confermato all'isteroscopia, con mucosa per il resto del tutto atrofica. Nelle 12 donne con indicazione AUB/ETV e nelle quali era stato messo in evidenza un ispessimento della rima endometriale, questo è stato confermato in una soltanto (8,3%): infatti, in tutte le altre, la mucosa era atrofica, con una o più neoformazioni polipoidi benigne in cinque casi. Nelle quattro pazienti con diagnosi ecografica di polipo endometriale l'esame isteroscopico ha confermato la diagnosi in tre casi, mentre nell'altra erano presenti delle sinechie: in tutte la mucosa endometriale era atrofica. In una delle pazienti, la neoformazione polipoide evidenziava un aspetto vegetante ed al campionamento biotico risultava essere un carcinoma di tipo papillare. Nella paziente, infine, con AUB e diagnosi ecografica di mioma sottomucoso, vi è stata conferma all'esame isteroscopico. Nelle 25 pazienti con sanguinamento uterino anormale l'esame endoscopico della cavità uterina ha evidenziato in 22 una condizione di atrofia della mucosa, in undici con presenza inoltre di formazioni polipoidi: in una di queste, con patterns sospetti, la biopsia mirata rivelava un adenocarcinoma in situ. Nelle altre tre, era presente una mucosa endometriale iperplastica, disomogenea, che in un caso ha evidenziato all'esame istologico la presenza di un carcinoma endometriale moderatamente differenziato (G2 FIGO). Infine, nelle 14 pazienti asintomatiche, inviate all'isteroscopia soltanto per controllo, l'esame della cavità uterina ha evidenziato in dodici una condizione di atrofia endometriale, associata in due casi alla presenza di una formazione polipoide benigna ed in altri due ad un mioma sottomucoso, mentre negli altri due era presente una mucosa spessa, disomogenea, ma con caratteristiche istologiche di completa benignità.

Trattamento Tamoxifene a inibitori dell'aromatasi (22 pz)

In queste pazienti, inizialmente trattate con tamoxifene e successivamente passate al trattamento con inibitori dell'aromatasi, l'indicazione isteroscopica era costituita in 18 dal riscontro di anormali patterns all'ETV, in due dall'ecografia e dal sanguinamento uterino anormale, in una solo dall'AUB, in una, infine, era stata richiesta come semplice follow-up. Nel gruppo delle 20 pazienti con ETV, in 17 (comprese le due che avevano presentato anche AUB) era stato evidenziato un ispessimento della rima endometriale, in due era stata sospettata la presenza di un polipo, in un'altra una raccolta endouterina. In tutte le donne con ispessimento della rima endometriale, l'isteroscopia ha evidenziato una condizione di atrofia della mucosa, associata in cinque casi alla presenza di polipi ed in un caso alla presenza di sinechie. Nelle due con sospetto polipo, l'endometrio era atrofico in entrambe, mentre il polipo è stato confermato soltanto in un caso. L'endometrio era atrofico anche nella paziente con AUB, in quella con raccolta endouterina e nell'altra inviata per follow-up.

Trattamento con inibitori dell'aromatasi (6 pz)

In tutte le donne trattate soltanto con inibitori dell'aromatasi l'indicazione all'esame isteroscopico era costituita dal riscontro di patterns ultrasonografici anormali: in quattro, infatti, l'ETV aveva posto la diagnosi di polipo endometriale, in due di ispessimento della rima endometriale. L'isteroscopia ha evidenziato una condizione di atrofia endometriale in tutti i casi, associata alla presenza di polipi in tre casi del primo gruppo, ed in un caso del secondo.

Nessun trattamento (35 pz)

In 19 delle donne non sottoposte ad alcun tipo di ormonoterapia dopo l'intervento chirurgico, l'esame isteroscopico era stato richiesto in seguito al riscontro di un reperto anormale all'ecografia: in dieci casi, ispessimen-

to della rima endometriale, in sette sospetto di polipo endometriale, in due di neoplasia uterina. In dodici pazienti l'indicazione all'isteroscopia era costituita dalla comparsa di sanguinamento uterino anormale, associata, inoltre, in cinque casi, alla presenza di patterns ecografici patologici (ispessimento della rima endometriale in quattro, raccolta liquida endouterina in uno). Nelle altre quattro donne, l'indicazione isteroscopica era costituita in tre da follow-up, in un'altra dal riscontro di cellule ghiandolari atipiche di significato non determinato (AGUS). Delle dieci pazienti con indicazione ecografica di ispessimento della rima endometriale, in cinque era presente una condizione di atrofia della mucosa, in due un mioma sottomucoso, in tre una neoformazione polipoide, che in un caso è risultata essere un adenocarcinoma endometriale ben differenziato (G1 FIGO). Nelle sette pazienti con sospetto polipo endometriale, la mucosa è risultata atrofica in cinque casi, con presenza della neoformazione soltanto in tre, mentre in altri due l'endometrio era ispessito, disomogeneo, ma senza caratteri di atipia all'esame istologico. Nelle due pazienti con sospetta neoplasia endouterina, l'isteroscopia ha evidenziato in una un polipo endometriale di tipo ghiandolare, nell'altra una endometrite tubercolare. Nei casi di AUB con pattern ecografico anormale (quattro con ispessimento della rima endometriale, uno con raccolta liquida endocavitaria), l'esame isteroscopico ha diagnosticato, rispettivamente, due adenocarcinomi dell'endometrio, due condizioni di atrofia endometriale (in una associata ad un polipo), confermando la presenza della raccolta liquida endouterina di natura mucosa. Nelle sette donne con sanguinamento uterino anormale, l'esame isteroscopico ha messo in evidenza in tutte un endometrio atrofico, con presenza in tre casi di un polipo endometriale. Infine, nelle tre pazienti inviate per follow-up, in due casi è stata evidenziata una atrofia dell'endometrio, in una l'isteroscopia ambulatoriale non è stata eseguita per conglutinazione cervico-vaginale, nel caso con AGUS l'isteroscopia è risultata nella norma, ma l'esame biotico mirato della portio ha rivelato la presenza di un carcinoma in situ.

DISCUSSIONE

Per oltre tre decenni, il tamoxifene ha costituito il "gold standard" nella ormonoterapia delle donne con carcinoma della mammella con recettori estrogenici positivi (27-29). Sebbene il tamoxifene agisca a livello della mammella come un antagonista dei recettori estrogenici, a livello di altri tessuti, come appunto l'endometrio, esso esercita in alcuni casi una azione di tipo agonista. Questo effetto può stimolare la proliferazione delle cellule endometriali, determinando un aumento del rischio da due a quattro volte di insorgenza di neoformazioni polipoidi, iperplasia e neoplasie, rispetto a pazienti non trattate. È stato riportato che nel 10% dei casi trattati con tamoxifene si svilupperanno nei cinque anni successivi patologie endometriali che richiederanno un trattamento chirurgico (30). Recentemente, la Società Americana di Oncologia Clinica ha suggerito a tale proposito come trattamento adiuvante ottimale delle donne in postmenopausa con carcinoma mammario ormonosensibile l'impiego di inibitori dell'aromatasi anche se, ad onor del vero, su questa indicazione non è stato ancora raggiunto un consenso definitivo (31, 32). Il trial Arimedes, Tamoxifene Alone or in Combination (ATAC) ha messo in evidenza che l'incidenza di patologie endometriali era significativamente più bassa nelle pazienti trattate con anastrozolo (Arimedes), rispetto a quelle trattate con tamoxifene, suggerendo, che questo possa esercitare addirittura un effetto protettivo a livello dell'endometrio (26, 32). L'ecografia transvaginale ha apportato un contributo notevole nella valutazione dei patterns endometriali: questa tecnica, infatti, è ormai abbastanza diffusa ed alquanto accetta alle pazienti. Nei soggetti in postmenopausa, posto il cut-off a 4-5 mm, essa ha evidenziato una sensibilità (in mani esperte) superiore al 95% ed una specificità pari al 50-60%, costituendo

il metodo di prima scelta nella esclusione di patologie endometriali (13, 14, 33-35). Nella quasi totalità delle pazienti che assumono tamoxifene, entro 12-24 mesi dall'inizio del trattamento, si determina a livello dell'endometrio un ispessimento aspecifico, conseguente all'instaurarsi di alterazioni istologiche come atrofia cistica, stato proliferativo persistente, metaplasia ciliata, condensazione perighiandolare di collagene, edema stromale (36). Ne consegue che l'adozione ultrasonografica di un cut-off di 4-5 mm, valido per i soggetti non trattati, comporterebbe nelle donne trattate con tamoxifene una significativa riduzione della specificità dell'ecografia transvaginale (14, 15, 17, 37). Pertanto, allo scopo di evitare che un numero troppo elevato di pazienti venisse sottoposto inutilmente ad esami di secondo livello (es. isteroscopia), diversi Autori hanno proposto di elevare il cut-off ad un range compreso tra 8 e 12 mm. Questa modificazione ha determinato un aumento della specificità dell'ecografia, ma, al contempo, una riduzione del valore predittivo negativo, e di conseguenza della sensibilità, nei casi con spessore della rima endometriale tra i 5 mm ed il nuovo cut-off (38, 39). Numerosi report della letteratura hanno evidenziato una incidenza di patologie endometriali non trascurabile nelle pazienti in trattamento con tamoxifene e spessore della rima endometriale compreso tra 4 e 8 mm, ad ulteriore conferma della scarsa attendibilità diagnostica dell'esame ecografico (15-17, 38-40). Allo scopo di migliorarne l'accuratezza diagnostica, si è cercato di valutare il ruolo della ecocolor- dopplerflussimetria delle arterie uterine e della sonoisterografia: la prima metodica ha rivelato una scarsa riproducibilità e la necessità di una elevata competenza, anche in considerazione delle poche conoscenze sugli aspetti angiogenetici endometriali dipendenti dal tamoxifene (35, 41). La sonoisterografia, pur avendo dimostrato livelli di sensibilità e di specificità rispettivamente del 90 e 80%, si è rivelata dotata di una bassa compliance (75%), a causa della elevata frequenza in queste pazienti di alterazioni atrofico-cicatriziali cervico-vaginali che la rendono difficoltosa e pertanto non utilizzabile come metodica di screening (42-45). La recente introduzione degli inibitori dell'aromatasi come trattamento primario o alternativo al tamoxifene, ha riproposto in queste donne il problema della valutazione degli effetti endometriali anche di questi farmaci. I dati finora riportati in letteratura in proposito sono scarsi e frammentari: report preliminari sembrano indicare che la loro assunzione in prima istanza non determinerebbe modificazioni significative dei patterns ecografici dell'endometrio (32, 46). Alcuni Autori hanno messo in evidenza che il passaggio al trattamento con inibitori dell'aromatasi determinerebbe non solo la riduzione ecografica dello spessore della rima endometriale, ma avrebbe addirittura un potenziale effetto protettivo sull'endometrio stesso di queste pazienti, facendo regredire inoltre gli effetti indotti su di esso dalla precedente assunzione del tamoxifene (46-51). Nondimeno, le modificazioni dello spessore endometriale osservate nel trattamento con inibitori dell'aromatasi devono essere valutate con cautela, in quanto esse potrebbero essere dovute semplicemente alla sospensione del tamoxifene stesso: inoltre, il riscontro di un ispessimento della rima endometriale osservato dopo la sua sospensione, oppure dopo la sostituzione con inibitori dell'aromatasi, deve indurre subito il sospetto dell'insorgenza di una patologia

endometriale. Infatti, è stato messo in evidenza che oltre il 30% delle pazienti che hanno sospeso da tempo il tamoxifene svilupperanno una neoplasia uterina caratterizzata da una prognosi peggiore di quelle ancora in trattamento. Pertanto, il monitoraggio di queste donne deve essere continuo e scrupoloso e condotto con elevata accuratezza. Allo stato attuale, l'isteroscopia costituisce la metodica di riferimento di secondo livello nella identificazione delle patologie endometriali nelle donne con pregresso carcinoma mammario trattate con tamoxifene, in quanto, associata a campionamento biotipico mirato, garantisce virtualmente il 100% di accuratezza diagnostica (12, 52). Gli avanzamenti tecnologici della strumentazione endoscopica consentono oggi l'esecuzione ambulatoriale dell'isteroscopia in regime ambulatoriale in oltre il 90% delle pazienti, mentre la messa a punto ed il perfezionamento di dispositivi ancillari permettono di attuare contestualmente al momento diagnostico anche provvedimenti terapeutici (53-55). Nelle pazienti inviate alla nostra osservazione, l'esame isteroscopico è risultato eseguibile nel 96,8% dei casi: soltanto nel rimanente 3,2% è stato reso impossibile da marcate alterazioni anatomiche locali. Il confronto dei risultati diagnostici dell'esame isteroscopico con quelli forniti dall'ecografia si è rivelato alquanto interessante: infatti, nel gruppo delle 107 donne trattate con tamoxifene e con indicazione ecografica, l'isteroscopia ne ha confermato la diagnosi soltanto in 26 casi (18,7%). Nelle venti pazienti che erano passate dal trattamento con tamoxifene a quello con inibitori dell'aromatasi, la diagnosi ecografica è stata convalidata dall'isteroscopia in due soli casi (10%), mentre nelle sei donne trattate solo con inibitori dell'aromatasi la diagnosi isteroscopica corrispondeva a quella ecografica in tre casi (50%) (Tabella II). Per quanto riguarda l'incidenza delle patologie endometriali ritenute ascrivibili all'azione del tamoxifene, vale a dire iperplasia endometriale, formazioni polipoidi, patologia neoplastica, l'isteroscopia ha evidenziato elementi altrettanto interessanti (Tabella III).

In conclusione, riteniamo di poter assumere che l'isteroscopia debba costituire il riferimento diagnostico definitivo di secondo livello per la valutazione dell'endometrio nelle pazienti con anamnesi personale positiva per carcinoma mammario. A tale proposito, inoltre, riteniamo di potere affermare come, tuttora, i benefici clinici determinati dal trattamento con tamoxifene siano di gran lunga superiori agli

Tab. II - Diagnosi ecografica e conferma isteroscopica.

Ormonoterapia	ETV	Isteroscopia	%
Tamoxifene	107	26	18,7
Inibitori aromatasi (IA)	6	3	50
Tamoxifene à IA	20	2	10

Tab. III - Ormonoterapia e patologie endometriali.

Ormonoterapia	N° pz	Polipi	Iperplasia	Neoplasie
Tamoxifene (TMX) (%)	146	59 (40,4)	9 (6,2)	5 (3,4)
Inibitori aromatasi (IA) (%)	6	4 (66,7)	-	-
TMX à IA (%)	22	6 (27,3)	-	-
Nessuna (%)	35	10 (28,6)	2 (5,7)	3 (8,6)
Totale	209	79	11	8

effetti ad esso addebitati. L'analisi dei nostri dati, sebbene numericamente esigui, ha messo in evidenza in queste pazienti una incidenza di patologia neoplastica a carico dell'endometrio appena superiore a quella riportata nella popolazione generale (3,4 vs 3%). Al contrario, una incidenza alquanto maggiore (8,6%) è stata osservata nel nostro studio in quelle donne con anamnesi personale positiva per carcinoma mammario, non sottoposte ad alcun trattamento adiuvante ormonale post-chirurgico. Questo dato, suffragando l'ipotesi di un meccanismo etiopatogenetico ampiamente comune alle due neoplasie (56), lascerebbe dedurre che il tamoxifene, somministrato a dosaggi e per periodi adeguati, possa esplicare in realtà la sua azione protettiva non soltanto a livello della mammella, ma, addirittura, anche a livello della mucosa endometriale. L'osservazione di patterns endometriali alterati all'esame ecografico nelle pazienti in trattamento adiuvante

con tamoxifene, pure se sintomatiche, non giustifica pertanto in prima istanza la sospensione della terapia, ma impone certamente una accurata valutazione diagnostica della cavità uterina mediante isteroscopia. L'ispezione diretta consentirà in presenza delle semplici e aspecifiche alterazioni morfologiche indotte dal tamoxifene (edema stromale, ipotrofia cistica, ecc.) di continuare regolarmente il trattamento, di identificare eventuali neoformazioni polipoidi, da asportare contestualmente o successivamente mediante isteroscopia operativa, di evidenziare la presenza di lesioni sospette da sottoporre a campionamento biotipico mirato e, in caso di patologia chiaramente neoplastica, consentire oltre alla caratterizzazione istologica (tipizzazione, grading) la stadiazione e la pianificazione terapeutica più adeguate, tempestive ed efficaci per la salute ed il benessere di queste doppiamente sfortunate pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-71
2. Howell A, Dowsett M. Recent advance in endocrine therapy of breast cancer. *BMJ* 1997; 315: 863-6
3. Santen RJ, Santner S, Davis B, et al. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1257-65
4. Stuart-Harris R, Dowsett M, Bozek T et al. Low-dose aminoglutethimide in treatment of advanced breast cancer. *Lancet* 1984; 2: 604-7
5. Wickerman DL, Costantino JC, Fisher B, et al. The initial results from NSABP protocol P-I: a clinical trial to determine the worth of tamoxifene for preventing cancer in women at increased risk. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; plenary session 3A (Abs).
6. Stearns V, Gelmann EP. Does tamoxifen cause cancer in humans? *J Clin Oncol* 1998; 16: 779-92
7. Magriples U, Nafiolin F, Schwartz PE, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifene-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-90
8. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coenbergh JW et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-52
9. Curtis RE, Boice JD, Jr, Shriner DA, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 832-4
10. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7
11. Early Breast Cancer Trialists' Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67
12. Garuti G, Sambruni I, Colonelli M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 207-13
13. Karlsson B, Granberg S, Wikland M. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. A Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1488-94
14. Garuti G, Sambruni I, Cellani F. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 25-33
15. Neven P, Vernaëve H. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment. *Drug Saf* 2000; 22: 1-11
16. Gerber B, Krause A, Muller H. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in post-menopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 10: 3464-70
17. Giorda G, Crivellari D, Veronesi A. Comparison of ultrasonography, hysteroscopy and biopsy in the diagnosis of endometrial lesions in post-menopausal tamoxifen treated patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 975-80
18. Franchi M, Ghezzi F, Donadello M. Endometrial thickness in tamoxifen treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 1004-8
19. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-18
20. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42
21. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, et al. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 1511-5
22. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimedex), a selective, non steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 1286-91
23. Geisler J, King N, Anker G, et al. In vivo inhibition of aromatisation by exemestane, novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2089-93

24. Lønning PE. Aromatase inhibitors in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 179-89
25. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
26. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimedex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of the breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-37
28. Fornander T, Rutqvist LE, Ceermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117-20
29. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 645-51
30. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619-29
31. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83
32. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC (Arimedex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod* 2006; 21: 545-53
33. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, et al. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 119-23
34. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *Am J Radiol* 1993; 160: 809-12
35. Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, et al. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 435-42
36. Mourits MJE, Van der Zee ATJ, Willemsse PHB, et al. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 21-6
37. McGonicle KF, Show SL, Vasilev SA. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1145-50
38. Garuti G, Grossi F, Cellani F. Hysteroscopic assessment of menopausal breast cancer patient taking tamoxifen: there is a bias from the mode of endometrial sampling in estimating endometrial morbidity? *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 245-53
39. Garuti G, Cellani F, Colonelli M. Tamoxifen associated endometrial pathology in menopausal asymptomatic women with breast cancer, sonographic and hysteroscopic correlates. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 15: 47-55
40. Love BB, Muir BB, Scrimgeour JB. Investigation on endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050-54
41. Fung MFK, Reid A, Faught W. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 154-59
42. Bertelli G, Valenzano M, Costantini S. Limited value of sonoisterography for endometrial screening in asymptomatic postmenopausal patients treated with tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 275-77
43. Timmermann D, Deprest J, Bournet T. A randomised trial on the use of ultrasonography and office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 62-70
44. McElrath T, Anderson P, Somma L. Saline infusion sonography: a diagnostic and therapeutic intervention for patients on tamoxifen. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 53-4
45. Hann LE, Gretz EM, Bach AM. Sonohysterography for evaluation of the endometrium in women treated with tamoxifen. *Am J Radiol* 2001; 177: 337-42
46. Markovitch O, Tepper R, Fishman A, et al. Aromatase inhibitors reverse tamoxifen induced endometrial ultrasonographic changes in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 185-90
47. Garrone O, Mezi S, Occelli M, et al. Reversal of tamoxifen induced endometrial modifications by switching to letrozole in early breast cancer. A prospective transvaginal ultrasound study (TVUS). *Ann Oncol* 2005; 14(Suppl 4):Abs 22
48. Morales L, Timmermann D, Neven P, et al. Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen-induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 16: 70-4
49. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, et al. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 599-603
50. Gerber B, Krause A, Reiner T, et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1245-50
51. Love CDB, Dixon JM. Thickened endometrium caused by tamoxifen returns to normal following tamoxifen cessation. *Breast* 2000; 9: 156-57
52. Neven P, DeMuyider X, VanBelle Y. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment. *Lancet* 1998; 351: 36
53. Lindheim SR, Kavic S, Shulman SV. Operative hysteroscopy in the office setting. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 65-9
54. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R. Advanced operative hysteroscopy without anesthesia: analysis of 501 cases treated with 5-Fr bipolar electrode. *Hum Reprod* 2002; 17: 2435-8
55. Deiaco P, Marabini A, Stefanetti M. Acceptability and pain of outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 71-5
56. Adami HO, Kruesmo UB, Bergkvist L, et al. On the age-dependent association between cancer of the breast and endometrium. A nationwide cohort study. *Brit J Cancer* 1987; 55: 77-80