

15

CONTRIBUTI

Neoplasia endometriale come parte di una sindrome genetica.

Può il rischio di tumore dell'endometrio giustificare l'isterectomia profilattica nelle pazienti con mutazione BRCA?

Nell'era delle sindromi genetiche e dei tumori eredo-famigliari dove collochiamo il tumore dell'endometrio che, nei paesi sviluppati, è al primo posto come incidenza tra le neoplasie ginecologiche rappresentando il sesto tumore nel sesso femminile?



SILVIA CORSO

Uo Ginecologia e Ostetricia
Azienda Socio Sanitaria
Territoriale Lecco
Presidio Ospedaliero
Alessandro Manzoni

PARTIAMO DA ALCUNE PREMESSE FONDAMENTALI: si stima che il rischio di sviluppare un tumore dell'endometrio nell'arco della vita di una donna sia 1 su 47, la prognosi dei tumori di tipo endometrioidi (l'istotipo più frequente) è ottima con una sopravvivenza a 5 anni per i primi stadi del 96%. Il fattore di rischio principale è legato al clima di iperestrogenismo non controbilanciato da una adeguata esposizione al progesterone. Per questo motivo l'obesità, l'ovaio policistico, la terapia con tamoxifene (Serm con azione simil estrogenica sull'endometrio), i cicli anovulatori, la nulliparità e la sindrome metabolica sono tra i principali fattori di rischio.

Ma oltre a queste cause esiste un dato genetico che possa predisporre all'insorgenza di questo tumore così frequente ma dalla prognosi non così infausta?

Esiste una predisposizione familiare a sviluppare tumori maligni in diversi organi tra cui l'utero: questa condizione è rappresentata dalla sindrome di Lynch dove la presenza di una variante patogenetica a carico dei geni coinvolti nel riparo da MisMatch del DNA (geni MMR), in particolare MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6, conferiscono un aumentato rischio di sviluppare il carcinoma del colon (dal 40 all'80%), dell'endometrio (40-60%), dell'ovaio (10-12%) e della mammella.

La sindrome di Lynch è relativamente meno frequente (incidenza del 2-5 % tra i pazienti con cancro dell'endometrio) ma soprattutto meno nota rispetto alla sindrome del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio (HBOC Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) dove la presenza di varianti patogenetiche a carico di alcuni geni tra cui BRCA1-2 aumenta il rischio di tumore mammario ed ovarico rispettivamente fino al 70% e al 44%.

Ciò che però accomuna entrambe le sindromi è il ruolo della chirurgia preventiva nelle pazienti sane portatrici di tali mutazioni: l'esecuzione infatti dell'isteroannessiectomia bilaterale nelle pazienti affette da sindrome di Lynch e dell'annessiectomia bilaterale nelle pazienti con HBOC è in grado di prevenire l'insorgenza del tumore dell'endometrio e dell'ovaio. Supportati dai dati di efficacia provenienti dalla letteratura, le linee guida pertanto indicano tali procedure come raccomandate.

Argomento invece dibattuto è se l'isterectomia, eseguita contestualmente all'annessiectomia per le pazienti sane con HBOC, possa avere un ruolo e possa quindi essere giustificata.

ISTERECTOMIA

ARGOMENTI A FAVORE

- BASSO TASSO** di complicanze chirurgiche (5,3%) con tasso di mortalità legato alla procedura del 0,03% to 0,06%
- MAGGIOR MANEGGEVOLEZZA** nell'utilizzo terapeutico o preventivo del tamoxifene che è noto aumentare di 2-3 volte il rischio di tumore dell'endometrio. Nelle donne con mutazione BRCA 2 cancer free, non sottoposte a mastectomia, il tamoxifene può portare una riduzione del tumore della mammella del 62%.
- MAGGIOR MANEGGEVOLEZZA** della terapia ormonale sostitutiva con possibilità di non utilizzare la terapia progestinica in contrapposizione a quella estrogenica. Dati recenti mostrano come la sola terapia estrogenica nelle pazienti mutate < 45 anni porti ad una diminuzione del rischio di tumore mammario del 18% per ogni anno di trattamento.
- LA PRESENZA DI PATOLOGIA** benigna uterina concomitante (polipi, miomi, adenomiosi, endometriosi pelvica)

ARGOMENTI A SFAVORE

- BASSO TASSO DI COMPLICANZE** chirurgiche che però si sommano a quelle dell'annessiectomia (maggior entità delle perdite ematiche, maggior numero di lesioni all'apparato urinario)
- COSTO SANITARIO AGGIUNTIVO** (maggior tempo di occupazione della sala operatoria, aumento della degenza ospedaliera) e costo sociale (ritardo nel ritorno allo svolgimento dell'attività lavorativa)
- NESSUNA STANDARDIZZAZIONE** rispetto a come processare dal punto di vista anatomico patologico l'utero (l'ultraprocessazione delle salpingi è in grado di riscontrare una neoplasia ovarica-tubarica occulta nel 6-17% dei casi). Fatte salde queste premesse e ritornando alla domanda originaria "Può il rischio di tumore dell'endometrio giustificare l'isterectomia profilattica nelle pazienti con mutazione BRCA?" la risposta è no. Tuttavia è di assoluta importanza personalizzare il counselling con la paziente rispetto a questa possibilità che può trovare spazio soppesando diversi aspetti.

In termini pratici, le pazienti con HBOC sono più a rischio di sviluppare anche il tumore dell'endometrio? Alcuni studi suggeriscono un rischio aumentato di 2-3 volte nelle pazienti con HBOC (in particolare con mutazione BRCA1) di carcinoma dell'endometrio di tipo sieroso, entità che rappresenta solo il 10 % dei tumori dell'endometrio ma che è caratterizzato da una prognosi più infausta con una sopravvivenza a 5 anni del 18-27 %. Studi più recenti non confermano tale dato e pertanto le linee guida internazionali attuali non annoverano l'isterectomia tra le procedure di risk reducing surgery non giustificando l'entità del rischio oncologico rispetto a ciò che comporta la procedura chirurgica aggiuntiva. Tuttavia, l'opzione dell'isterectomia contestuale all'annessiectomia è un argomento sicuramente da integrare nel counselling con le pazienti con HBOC che devono essere sottoposte a chirurgia profilattica dal momento che si va sempre più verso una medicina che non è solo "one size fits all".