

TAMOXIFENE E CANCRO DELL'ENDOMETRIO

A cura del Dott. Corrado Liparoto

INTRODUZIONE

Il tamoxifene costituisce il trattamento ormonale adiuvante standard per le donne in pre-menopausa affette da carcinoma mammario positivo al recettore degli estrogeni (ER)¹. La durata ottimale del trattamento con tamoxifene adiuvante, inizialmente prevista, era di 5 anni; tuttavia, è stata recentemente valutata un'estensione della terapia, per un totale di 10 anni, nelle donne ad alto rischio^{2,3}. I benefici dell'estensione della terapia, in termini di riduzione della recidiva locale e miglioramento della sopravvivenza libera tumore mammario, sono stati originariamente identificati in un trial di grandi dimensioni, **ATLAS** (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*)⁴, e successivamente confermati dai dati dello studio britannico **aTTom** (*Adjuvant Tamoxifen: Treatment Offers More?*)⁵. I pazienti che traggono il maggior beneficio dalla terapia estesa includono le giovani donne ad alto rischio di malattia^{6,7}. Il tamoxifene rientra nella classe dei modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni. I benefici del farmaco, nel trattamento del cancro al seno, sono dovuti al suo effetto antagonista sul recettore degli estrogeni alfa (ER α) nel tessuto mammario. Tuttavia, l'effetto agonista sul recettore degli estrogeni beta (ER β) nell'endometrio è associato ad un'aumentata incidenza di anomalie endometriali, comprendenti iperplasia, atipia e malignità^{8,9}.

Studi precedenti^{10,11} hanno dimostrato che l'effetto uterotropico del tamoxifene dipende sia dalla dose che dalla durata della terapia. Attualmente esistono poche evidenze che esaminano l'aumento del rischio di neoplasie endometriali nei pazienti sottoposti a trattamento con tamoxifene per 10 anni.

La validità della sorveglianza uterina, per i soggetti che ricevono il farmaco, costituisce una fonte di dibattito^{12,13}. Le attuali linee guida internazionali affermano, chiaramente, che tutte le pazienti necessitano di una consulenza pre-trattamento per quanto riguarda il rischio associato di neoplasia endometriale; inoltre, è consigliato di segnalare qualsiasi sintomatologia ginecologica anormale che può svilupparsi durante il trattamento, in particolare il sanguinamento vaginale anomalo^{14,15}. La scelta del metodo di sorveglianza, più appropriato da impiegare, rimane controversa. La valutazione dello spessore endometriale (ET), utilizzando l'ecografia transvaginale (TVUS), risulta non invasiva ed accessibile. Tuttavia, la sua accuratezza è bassa poiché il tamoxifene stimola l'ingrossamento della ghiandola endometriale, pertanto l'ET può anche essere aumentato in assenza di malignità^{16,17}.

RISCHIO DI NEOPLASIA ENDOMETRIALE

Gli effetti uterotropici associati al tamoxifene sono risultati dose e durata dipendenti^{10,11,18}. Tuttavia, il cancro dell'endometrio può verificarsi già entro 2 anni dall'inizio del trattamento¹⁹. La sequenza temporale degli effetti uterotropici non sembra avere una relazione lineare con la durata della terapia, il che rende difficile stabilire quando interrompere il trattamento e/o avviare la sorveglianza endometriale^{10,11,18,19}. L'esatto meccanismo alla base del carcinoma endometriale indotto dal tamoxifene è scarsamente compreso, in quanto risultano implicati una serie di meccanismi e percorsi biomolecolari differenti²⁰. Si ritiene che l'effetto estrogenico agonista del tamoxifene sia correlato alla sovraregolazione di diverse vie di segnalazione, tra cui la proteina *chinasi attivata dal mitogeno* (MAPK), il *proto-oncogene c-MYC* ed il *fattore di crescita insulino-simile 1* (IGF-1)²⁰. Anche il danno al DNA e la riparazione di *mismatch* sono stati suggeriti come causa di genotossicità e mutazioni ad alta frequenza del *gene p53*, che hanno un effetto promotore sui geni coinvolti nello sviluppo di neoplasie sporadiche (*PTEN* e *K-ras*) ed alterazioni del DNA (instabilità dei microsatelliti)²⁰. I tumori dell'endometrio, osservati negli studi condotti, si sono verificati di solito in pazienti sintomatiche sono stati diagnosticati in uno stadio precoce e sono risultati di basso grado, con un rischio di mortalità inferiore all'1%³. I risultati del database **SEER** (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) hanno rilevato un'aumentata associazione tra il tamoxifene e rare forme aggressive di cancro uterino, in particolare tumori mulleriani misti maligni (MMMT)²¹. *Curtis e colleghi*²¹ hanno riferito che i pazienti trattati con tamoxifene avevano un rapporto osservato/atteso (O/E) di MMMT di 2.29 nei primi 4 anni dopo l'inizio della terapia, rispetto ad un rapporto O/E di 1.45 nella popolazione generale. Il rapporto O/E è aumentato, rispettivamente, a 11.52 e 1.48 a 10 anni dopo la diagnosi di carcinoma mammario²¹. A 15 anni, la mortalità correlata al cancro dell'utero è stata osservata nel 44.11% dei pazienti con diagnosi di MMMT, rispetto al 9.5% di quelli con adenocarcinoma uterino²¹. Questi dati si riferiscono a pazienti che hanno ricevuto solo 5 anni di terapia²¹. Sebbene la maggior parte dei tumori uterini correlati al tamoxifene siano di basso grado e diagnosticati in uno stadio precoce, è stata osservata una elevata incidenza di rari sarcomi uterini nei pazienti sottoposti a trattamento con il farmaco^{21,22}.

TRIAL CLINICI

Tre studi³⁻⁵ hanno confrontato la terapia adiuvante estesa (10 anni) con tamoxifene, nel contesto del carcinoma mammario ER-positivo, con la terapia standard (5 anni) con o senza placebo (Tabella 1). Mentre, uno studio⁵ ha comparato la terapia con tamoxifene, ad un intervallo di 10 anni, con 5 anni di trattamento. La durata del follow-up mediano degli studi variava da 7 a 10 anni, ed una dose standard di tamoxifene orale da 20 mg/die veniva prescritta giornalmente. Infine, lo studio del *National Surgical Adjuvant Breast and*

Bowel Project (**NSABP**)³ ha arruolato donne in post-menopausa per lo più con tumori piccoli e con malattia linfonodale (75%).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI CLINICI

TRIAL	PERIODO DI ISCRIZIONE	N TOTALE DI PZ	TERAPIA ESTESA	N DI PZ IN TERAPIA ESTESA	FOLLOW-UP MEDIANO (ANNI)	OUTCOME
<i>ATLAS</i> ⁴	1996 – 2005	12894	10 anni (20 mg una volta al giorno)	3428	7.6	Riduzione della recidiva locale e della mortalità
<i>aTTom</i> ⁵	1991 – 2005	6953	10 anni (20 mg una volta al giorno)	3468	9	Riduzione della recidiva locale e della mortalità
<i>Scottish</i> ⁶	1978 – 1984	342	Indefinito (20 mg una volta al giorno)	173	10	Nessun beneficio
<i>NSABP B-14</i> ³	1982 – 1994	1172	10 anni (10 mg due volte al giorno)	583	7	Nessun beneficio
Totale	-	21361	-	7652 (35.8)	-	-

Lo stato ER non era disponibile in un gran numero di pazienti, sia in **ATLAS** (41%) che in **aTTom** (61%). In **ATLAS**, dopo 2 anni di trattamento, circa il 17% dei pazienti assegnati alla terapia estesa ha interrotto l'assunzione di tamoxifene per la comparsa di una serie di reazioni avverse, tra cui embolia polmonare, ischemia miocardica, e più comunemente sintomi ginecologici (sanguinamento vaginale, iperplasia dell'endometrio, atipia e, raramente, neoplasia endometriale). Nello studio **aTTom**, invece, dopo 3 anni di terapia tale percentuale era circa del 27%. In **ATLAS**, dopo 10 anni di trattamento solo il 40% dei pazienti, randomizzati a ricevere una terapia estesa, continuava ad assumere il farmaco; dati simili sono stati riscontrati anche in **aTTom**. Il rischio di sviluppare neoplasie endometriali è risultato significativamente più alto nei pazienti sottoposti a terapia estesa rispetto a quelli che hanno ricevuto il farmaco per 5 anni, con un rischio assoluto aumentato dall'1.5 al 3.2% (RR 2.29, da 1.60 a 3.28). In **NSABP B-14**³, il rapporto di rischio era di 6.84 (da 2.05 a 22.82); tuttavia, 21 su 24 casi di cancro dell'endometrio erano di stadio 1, secondo i criteri della *Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia* (FIGO), con grado istologico da basso a moderato quando diagnosticati. In **ATLAS**⁴, il proseguimento della terapia a 10 anni è stato associato ad un

duplice aumento del rischio assoluto di cancro endometriale a 15 anni, ciò è stato osservato quasi esclusivamente nelle pazienti in post-menopausa. Questo dato è stato tradotto in un aumento assoluto della mortalità dello 0.4%. Risultati simili sono stati riscontrati nello studio **aTTom**⁵ (RR 2.28, da 1.61 a 3.22) e nello studio **Scottish**⁶ (RR 3.42, da 0.72 a 16.22). Una riduzione complessiva della recidiva locale (dal 19.1 al 17.1%) è stata osservata nelle pazienti sottoposte a terapia per 10 anni, ma questo dato non è risultato statisticamente significativo (RR 1.03, da 0.84 a 1.26). Infine, è stata riscontrata una riduzione sia della mortalità a causa della malattia originaria, dall'11.6 al 10.1% (RR 0.94, da 0.77 a 1.16), che della mortalità complessiva (RR 0.93, 0.85-1.02; P = 0.14).

SORVEGLIANZA ENDOMETRIALE

Il tamoxifene aumenta l'ET inducendo ipertrofia della ghiandola endometriale. Ciò può verificarsi in assenza di caratteristiche atipiche; pertanto, potrebbero essere avviate procedure inutili, costose e potenzialmente dannose^{16,17}. Le linee guida attuali si basano su evidenze relative a 5 anni di terapia con tamoxifene. Con l'estensione del trattamento risulta difficile stabilire la migliore strategia di gestione per la sorveglianza endometriale^{10,11,26}; tuttavia, sono stati definiti gruppi a basso e ad alto rischio²³. Le donne in pre-menopausa sembrano rappresentare un gruppo a basso rischio, mentre il gruppo ad alto rischio è costituito da donne in post-menopausa che presentano un'anomalia endometriale al basale^{23,24}. Sono stati analizzati quattro studi pubblicati^{23,25-27}, contenenti dati sulla sorveglianza endometriale o sullo screening nel contesto della terapia con tamoxifene (Tabella 2).

TABELLA 2. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI PER LA VALUTAZIONE DELLA SORVEGLIANZA ENDOMETRIALE

Studio	Disegno dello studio	N totale di PZ	Gruppo Tamoxifene	Gruppo controllo	Follow-up medio (mesi)	Dose giornaliera di Tamoxifene e durata del trattamento
<i>Fung et al.25</i>	Coorte prospettica	304	304	0	72	20 mg per 5 anni
<i>Gerber et al.26</i>	Coorte prospettica	345	247	98	60	20 mg per > 2 anni
<i>Barakat et al.27</i>	Coorte prospettica	111	111	0	60	20 mg per 5 anni
<i>Berlière et al.23</i>	Coorte prospettica	264	264	0	36	20 mg per 5 anni

Tutti i trial sono stati eseguiti prospetticamente in pazienti che hanno ricevuto tamoxifene adiuvante. Solo uno studio²⁶ ha confrontato i metodi di sorveglianza endometriale nelle donne che assumevano tamoxifene rispetto ad una coorte di pazienti che non avevano ricevuto il farmaco. Tutti gli studi hanno utilizzato una dose giornaliera di tamoxifene di 20 mg per almeno 5 anni di trattamento programmato. La durata del follow-up era variabile (36-72 mesi), così come l'intervallo di sorveglianza, il quale prevedeva una valutazione trimestrale, semestrale e/o annuale^{23,25,27}. L'ecografia transvaginale (TVUS) è stata la modalità più comunemente utilizzata per valutare l'endometrio (Tabella 3)^{23,25,26}. Altri metodi includevano la TVUS con imaging Doppler ad onda continua²⁵ o isteroscopia e biopsia²⁷. Il valore di *cut-off* per lo spessore endometriale negli studi inclusi, era compreso tra 4 e 10 mm.

TABELLA 3. METODO ED INTERVALLO DI SORVEGLIANZA ENDOMETRIALE

STUDIO	N PZ	MODALITÀ DI SORVEGLIANZA	INTERVALLO DI SORVEGLIANZA	N TEST ESEGUITI	RISULTATO DELLA BIOPSIA		
					BENIGNO	ATIPICO	MALIGNO
Fung <i>et al.</i> ²⁵	304	TVUS (cut-off di ET= 9 mm) + imaging Doppler ad onda continua Biopsia se ET> 9 mm	Basale TVUS annuale	1061 TVUS 339 biopsie	271 (79.9)	9 (2.7)	6 (1.8)
Gerber <i>et al.</i> ²⁶	247	TVUS (cut-off di ET= 9 mm) Dilatazione e raschiamento se ET> 9mm	Basale Semestrale Trimestrale se ET > 10 mm	1265 TVUS 52 biopsie	47 (90)	4 (8)	1 (2)
Barakat <i>et al.</i> ²⁷	111	Biopsia endometriale Dilatazione e raschiamento in caso di biopsia anormale	Basale Semestrale × 2 anni Annuale × 3 anni	635 biopsie 14 dilatazioni e raschiamento	10 (71)	4 (29)	0 (0)
Berlière <i>et al.</i> ²³	264	TVUS (cut-off di ET= 4 mm) Biopsia se ET> 4 mm	Basale Annuale	684 TVUS 81 biopsie	74(91)	7 (9)	0 (0)

Solo due studi^{25,26} hanno identificato casi di neoplasia nella loro coorte. Entrambi hanno impiegato la TVUS come metodo di sorveglianza, ed i tassi di neoplasia endometriale riscontrati erano, rispettivamente, dell'1.8% e del 2%. Tutte le pazienti in cui è stata riscontrata una neoplasia endometriale erano sintomatiche (sanguinamento vaginale) ed in stato post-menopausale^{25,26}.

L'analisi del sottogruppo è stata eseguita in due studi^{25,26} che hanno riportato la TVUS come singola modalità per valutare la sorveglianza endometriale nel contesto della terapia con tamoxifene. Essa ha incluso 551 pazienti e 2326 esami TVUS sono stati eseguiti nel tempo, accettando come anormale un valore di ET >9 mm. Sono stati identificati sette casi di carcinoma dell'endometrio. Risultati anormali di TVUS hanno richiesto un'ulteriore valutazione chirurgica dell'endometrio, ed una biopsia in 391 donne (16.8%, a volte più di 1 procedura per paziente). Pertanto, è stato calcolato che 332 esami TVUS e 56 biopsie chirurgiche dovevano essere eseguite per identificare un caso di carcinoma endometriale nel contesto della terapia adiuvante con tamoxifene (Tabella 4).

TABELLA 4. NUMERO DI ECOGRAFIE TRANSVAGINALI E DI BIOPSIE ENDOMETRIALI NECESSARIE PER IDENTIFICARE UNA ANORMALITÀ

Studio	N pz	TVUS con ET >9 mm	Procedura chirurgica	Risultato della biopsia			N trattamenti necessari	
				Benigno	Atipico	Maligno	TVUS	Procedura chirurgica
<i>Fung et al.</i> ²⁵	304	1061	339 (32.0)	271 (79.9)	9 (2.7)	6 (1.8)	177	56
<i>Gerber et al.</i> ²⁶	247	1265	52 (4.1)	47 (90)	4 (8)	1 (2)	1265	52
Totale	551	2326	391 (16.8)	318 (81.3)	13 (3.3)	⁷ 1 (1.8)	332	56

CONCLUSIONI

Gli studi clinici esaminati hanno rivelato una riduzione della recidiva locale ed un miglioramento della sopravvivenza in pazienti con carcinoma mammario sottoposti a trattamento con tamoxifene per 10 anni. Questi studi hanno anche dimostrato che l'estensione della terapia a 10 anni è associata ad un duplice aumento del rischio di sviluppare neoplasie endometriali, rispetto ai 5 anni di terapia standard. I soggetti ad alto rischio sono rappresentati da donne in post-menopausa che presentano un'anomalia endometriale al basale. Le pazienti in trattamento con tamoxifene devono essere informate sul rischio di sviluppare neoplasie endometriali; pertanto, si consiglia di segnalare prontamente qualsiasi sintomatologia ginecologica anormale, in particolare il sanguinamento vaginale.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment*. NICE guideline CG80; 2009. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG80> [accessed 27 June 2016].
2. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE *et al*. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2255–2269.
3. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N *et al*. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529–1542.
4. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V *et al*. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–816.
5. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM *et al*. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl): Abstract 5.
6. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 456–462.
7. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B *et al*. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e88238.
8. Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor transcription and transactivation: estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta: regulation by selective estrogen receptor modulators and importance in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 335–344.
9. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S *et al*. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138:863 – 870.
10. Marshall K, Senior J. A study on the effect of a single dose of tamoxifen on uterine hyperaemia and growth in the rat. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 429–435.
11. Schweikart KM, Eldridge SR, Safgren SL, Parman T, Reid JM, Ames MM *et al*. Comparative uterotrophic effects of endoxifen and tamoxifen in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 1188–1196.
12. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 127 – 135.
13. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12)CD007245.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Tamoxifen and Uterine Cancer, Committee Opinion, number 601*; 2014. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gynecologic-Practice/co601.pdf?dmc=1&ts=20160701T1802210687> [accessed 4 January 2016].

15. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Tamoxifen and the Endometrium (C-Gyn 12), College Statement*; 2015. [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women %20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical %20-%20Gynaecology/Tamoxifen-and-the-endometrium- \(C-Gyn-12\)-Review-March-2015.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Tamoxifen-and-the-endometrium-(C-Gyn-12)-Review-March-2015.pdf?ext=.pdf) [accessed 4 January 2016].
16. Hann LE, Giess CS, Bach AM, Tao Y, Baum HJ, Barakat RR. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: correlation with clinical and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 657 – 661. ^[L]_[SEP]
17. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging* 2008; 8: 135 – 145.
18. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *J Clin Pathol* 1994; 47: 827 – 833.
19. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell* 1994; 78: 539 – 542.
20. Hu R, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (Review). *Oncol Lett* 2015; 9: 1495 – 1501.
21. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF Jr. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 70 – 74.
22. Grigoriadis C, Androutsopoulos G, Zygouris D, Arnogiannaki N, Terzakis E. Uterine malignant mixed Müllerian tumor after adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34: 94 – 98.
23. Berlière M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 40 – 44.
24. Berlière M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 4): S35 – S36.
25. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S ^[L]_[SEP] et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening ^[L]_[SEP] for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 154 – 159.
26. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Külz T, Makovitzky J et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3464 – 3470.
27. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, Saigo PE, Venkatraman E, Hudis C et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3459 – 3463.