

Prevenzione con GnRH analogo della menopausa precoce chemio-indotta nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario

**Silvia Sabatini,
Martina Nunzi**

SC Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

Introduzione

Nonostante l'età media di diagnosi di carcinoma della mammella sia 61 anni, circa il 35% di tutte le nuove diagnosi riguarda donne con età inferiore ai 54 anni e il 12% delle pazienti è più giovane di 45 anni¹. Le terapie adiuvanti per il carcinoma mammario sono gravate dalla possibile comparsa di effetti collaterali in grado di influenzare la qualità di vita delle pazienti sia a breve che a lungo termine. In particolare, per le giovani donne in età fertile, una delle conseguenze più temute delle terapie riguarda il rischio di una menopausa precoce, con la derivante perdita della fertilità e tutte le manifestazioni connesse, sia soggettive (vampate, sudorazione, perdita della libido) che oggettive (osteoporosi, patologie cardiovascolari, disfunzioni cognitive, atrofia genitale). Le giovani donne con carcinoma mammario considerano la menopausa precoce e le sue conseguenze come la maggiore causa di stress della loro esperienza di malattia, tale da influenzare le loro decisioni terapeutiche in una percentuale non trascurabile di casi². Il danno gonadico della chemioterapia è determinato dalla parziale o totale distruzione della riserva ovarica, con conseguente insufficienza temporanea o definitiva. La chemioterapia può avere un effetto tossico diretto e indiretto. Quello diretto è caratterizzato dall'induzione dell'apoptosi sull'ovocita primordiale. L'effetto indiretto comprende il danno sulle cellule della granulosa, con alterazione del reclutamento e maturazione dei follicoli e il danno sull'endotelio vascolare dello stroma ovarico con conseguenti alterazioni anatomiche caratterizzate dall'ispessimento e la proliferazione dei piccoli vasi e dai depositi di collagene³⁻⁵. L'entità del danno dipende dall'agente chemioterapico e dall'età della paziente. Tra gli agenti chemioterapici sono considerati ad alto rischio di tossicità ovarica gli alchilanti come la ciclofosfamide, a rischio intermedio le antracicline e i taxani e a basso rischio il 5-fluorouracile e il metotrexate. In particolare, per quanto riguarda i regimi chemioterapici, la combinazione di ciclofosfamide orale, metotrexate e 5-fluorouracile (CMF classico), è quella maggiormente associata al più alto rischio di insufficienza ovarica, che può raggiungere il 90% nelle donne con più di 40 anni⁶. Le combinazioni di nuova generazione con antracicline e taxani risultano essere meno tossiche per l'ovaio; infatti, circa l'85% delle donne con età uguale o inferiore ai 40 anni trattate con questi farmaci sperimenta la ripresa del ciclo

mestruale entro i 12 mesi dalla fine della chemioterapia, mentre l'utilizzo del docetaxel per periodi più prolungati è associato a un più alto rischio di menopausa^{7,8}. L'età rappresenta l'altra variabile nel danno ovarico. Le donne con età inferiore ai 35 anni hanno un rischio di menopausa precoce di circa il 10%; tale rischio aumenta al 50% nelle donne tra i 35 e i 40 anni, per arrivare all'85% nelle donne con più di 40 anni⁹. Nelle pazienti più giovani la percentuale di amenorrea chemio-indotta è più bassa in quanto nelle loro gonadi vi è un più alto numero assoluto di ovociti primordiali. Tuttavia, nelle giovani donne, pur in assenza di amenorrea chemio-indotta, si verifica comunque una riduzione della riserva ovarica, con una maggiore probabilità che sperimentino durante la loro vita una menopausa precoce^{10,11}. L'impiego sequenziale del tamoxifene sembra contribuire al ritardo nel recupero delle mestruazioni, sebbene con un meccanismo d'azione ancora incerto. Infine, per quanto riguarda la terapia con il trastuzumab, non è stata riportata alcuna segnalazione di danno ovarico conseguente all'impiego prolungato¹². La ripresa del ciclo mestruale si ha generalmente entro i 6-7 mesi, anche se sono descritti casi di ripresa fino a 24 mesi dal termine della chemioterapia. Generalmente, la ripresa del ciclo mestruale è considerato un marker surrogato della funzione ovarica. Tuttavia, la ripresa delle mestruazioni non è l'indice esatto della reale riserva ovarica della donna, parametro questo sicuramente più attendibile per valutare con esattezza la funzione ovarica, ma più difficile da misurare. Una serie di test sono stati nel tempo sperimentati per determinare una migliore stima della riserva ovarica; i dati migliori si sono avuti con il dosaggio dei livelli di ormone anti-Mulleriano, e la conta ecografica dei follicoli antrali.

Utilizzo del GnRH analogo a scopo gonado-protettivo in corso di chemioterapia

Razionale d'uso del GnRH analogo

Negli ultimi anni è stato dimostrato molto interesse nel valutare il ruolo dell'impiego del GnRH analogo nel prevenire la menopausa precoce e l'infertilità. Il rationale d'uso di tale agente si basa su alcune ipotesi, non sempre valutate sperimentalmente sull'ovocita umano e tuttora oggetto di dimostrazione¹³.

Interruzione della secrezione dell'FSH

Gli agenti alchilanti causano un aumento della distruzione dei follicoli in fase di maturazione, con una conseguente riduzione della concentrazione plasmatica degli ormoni sessuali. Ciò porta, tramite un feedback negativo, ad un au-

mento della secrezione di FSH, che determina un maggiore reclutamento dei follicoli primordiali, che, maturandosi, diventano sensibili all'azione tossica dei chemioterapici. Tale circolo vizioso porta ad una rapida deplezione della riserva follicolare ovarica. Il GnRH analogo, bloccando la secrezione dell'FSH da parte dell'ipofisi, interrompe il circolo vizioso, determinando la preservazione dei follicoli allo stato primordiale.

Riduzione della perfusione utero-ovarica

La perfusione utero-ovarica è dipendente dalla concentrazione degli estrogeni. Lo stato ipoestrogenico, determinato dalla desensibilizzazione ipofisaria dipendente dal GnRH analogo, induce una riduzione della perfusione e pertanto una minore esposizione dell'ovaio all'azione tossica dei chemioterapici.

Attivazione intra-ovarica dei recettori del GnRH

È oggetto di studio la possibilità che gli ovociti esprimano sulla loro superficie i recettori per il GnRH. L'attivazione di tali recettori (GnRH-IR, GnRH-IIR) potrebbe determinare una riduzione dell'attività proapoptotica ad opera degli agenti chemioterapici.

Up-regolazione della sfingosina-1-fosfato

Si ipotizza che il GnRH analogo sia in grado di up-regolare la produzione intragonadica della molecola anti-apoptotica sfingosina-1-fosfato. Tale molecola si è dimostrata in grado di bloccare l'apoptosi degli ovociti, quando essi sono esposti a radiazioni ionizzanti o a chemioterapici come la adriamicina.

Protezione della cellula staminale indifferenziata della linea germinale

È del 2004 la scoperta dell'esistenza di cellule staminali della linea germinale nell'ovaio dei ratti, in grado di rinnovare continuamente, anche dopo la nascita dell'individuo, il pool dei follicoli primordiali. Si potrebbe pertanto ipotizzare un effetto protettivo del GnRH analogo sulla cellula staminale, la quale sarebbe in grado di produrre de novo altri follicoli, in sostituzione degli ovociti maturi distrutti dalla chemioterapia, con la conseguente ripresa dell'ovulazione.

Impiego clinico del GnRH analogo

Nonostante il razionale biologico ancora totalmente da dimostrare nell'uomo, il desiderio delle giovani pazienti di mantenere la fertilità e prevenire la menopausa precoce, unitamente alla disponibilità del trattamento e all'elevata compliance d'uso, ha portato alla valutazione clinica dell'efficacia del GnRH analogo nel preservare la funzione ovarica in corso di chemioterapia. I primi risultati derivanti dagli studi di fase II hanno suggerito una riduzione dell'incidenza dell'amenorrea con l'uso del GnRH analogo durante la chemioterapia.

Tuttavia, i successivi studi di fase III, condotti sulle giovani donne con diagnosi di carcinoma mammario in trattamento chemioterapico (neo)adiuvante, hanno prodotto dati contrastanti.

Nel 2010, all'ASCO Annual Meeting, sono stati presentati da Leonard i dati preliminari dello studio OPTION (Ovarian Protection Trial in Estrogen Negative), nel quale sono state arruolate 227 pazienti in premenopausa, con diagnosi di carcinoma mammario con recettori ormonali negativi, sottoposte a chemioterapia adiuvante con un regime contenente antracicline/ciclofosfamide ± taxani per almeno 6-8 cicli. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere in concomitanza alla chemioterapia il goserelin verso nessun trattamento. Dai risultati non è emersa nessuna differenza in termini di ripresa del ciclo mestruale nei due gruppi¹⁴.

Anche i risultati dello studio ZORO (Zoladex Rescue of Ovarian Function), pubblicati nel 2011, hanno evidenziato il mancato vantaggio dell'uso del GnRH analogo nel prevenire la menopausa precoce in corso di chemioterapia. In questo trial sono state arruolate 60 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario con recettori ormonali negativi, in premenopausa, con età compresa tra i 26 e i 47 anni. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere il goserelin insieme alla chemioterapia neoadiuvante con un regime contenente antracicline/ciclofosfamide ± taxani verso la sola chemioterapia. Il goserelin è stato somministrato alla dose di 3,6 mg ogni 28 giorni a partire da due settimane prima dell'inizio della chemioterapia, fino all'ultimo ciclo di trattamento. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la protezione ovarica da parte del goserelin, espressa dal maggior numero di pazienti con una ripresa del ciclo mestruale normale a 6 mesi dal termine della chemioterapia neoadiuvante. Lo studio non ha evidenziato differenze tra i due gruppi, infatti si è verificata una ripresa regolare del ciclo mestruale nel 70% delle pazienti trattate con il goserelin verso il 56,7% delle pazienti nel braccio di controllo con una differenza del 13,3%, non significativa¹⁵.

In accordo con questi risultati, ci sono poi quelli dello studio di Munster pubblicati nel 2012, nel quale sono state arruolate 49 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario stadio I-III, con recettori ormonali negativi o positivi, di età compresa tra i 21 e i 44 anni, in pre-menopausa. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere la triptorelina insieme alla chemioterapia (neo)adiuvante con un regime contenente antracicline/ciclofosfamide ± taxani verso la sola chemioterapia. La triptorelina è stata somministrata alla dose di 3,75 mg ogni 28 giorni da 4 a 1 settimana prima della chemioterapia fino alla fine del trattamento. Le pazienti con recettori ormonali positivi hanno ricevuto il trattamento con tamoxifene per 5 anni. A differenza degli studi precedenti, le pazienti sono state stratificate per l'età (<35, 35-39, >39 anni), lo stato recettoriale, il regime chemioterapico utilizzato (EC x 4, EC x 4 → paclitaxel, FEC x 6) e per la terapia ormonale. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare l'effetto protettivo ovarico della triptorelina in corso della chemioterapia, espresso come maggior numero di pazienti con una ripresa del ciclo mestruale nei due anni successivi al termine della chemioterapia, ripresa definita dalla comparsa di almeno 3 cicli in 6 mesi con livelli di FSH <40 mIU/ml. Lo studio è stato interrotto precocemente per fertilità dopo aver arruolato 49 pazienti delle 124 previste. La ripresa del ciclo mestruale si è verificata nel 90% delle donne trattate nel braccio di controllo

e nell'88 % delle pazienti nel gruppo trattato con triptorelina ($p = .36$)¹⁶.

Risultati positivi dell'uso del GnRH analogo provengono invece da 2 studi, pubblicati nel 2009 e nel 2011. Nello studio di Badawy, 80 pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella, di età inferiore ai 40 anni, sono state randomizzate a ricevere chemioterapia secondo schema FAC per 6 cicli, più o meno goserelin 3,6 mg sottocute somministrato ogni 28 giorni a partire da due settimane prima dell'inizio della chemioterapia, per 6 mesi. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare il tasso di ripresa del ciclo mestruale e dell'ovulazione (misurata attraverso ecografie seriate); durante e dopo il trattamento sono state anche effettuate misurazioni ripetute di FSH, LH, estradiolo e progesterone. La percentuale di ripresa spontanea delle mestruazioni e dell'ovulazione entro gli 8 mesi dal termine del trattamento è stata significativamente superiore nel gruppo trattato con GnRH analogo (89,7% e 69,2%), rispetto a quella del gruppo di controllo (33,3% e 25,6%). A 6 mesi dal termine del trattamento, le concentrazioni medie di FSH e LH sono risultate significativamente superiori nel gruppo di controllo, mentre il dosaggio del progesterone è stato superiore nel gruppo trattato con GnRH analogo¹⁷. Questo studio è indubbiamente uno studio positivo in termini di risultati, tuttavia appare utile sottolineare lo scarso numero di pazienti arruolate e l'assenza di dati relativi all'endocrino-responsività delle pazienti e al conseguente impiego di tamoxifene.

Uno tra gli studi più importanti e meglio condotti in tale ambito è sicuramente quello pubblicato da Del Mastro nel 2011 su JAMA. In questo studio, 282 donne dai 18 ai 45 anni con diagnosi di carcinoma mammario, sottoposte a chemioterapia neo- e adiuvante (CMF, antracicline, antracicline e taxani), sono state randomizzate a ricevere o meno triptorelina 3,75 mg i.m. ogni 4 settimane, a partire dalla settimana precedente la chemioterapia, fino all'ultimo ciclo. Le pazienti endocrino-responsive hanno inoltre ricevuto tamoxifene per 5 anni e, nel caso di ricomparsa del ciclo mestruale durante i 12 mesi di osservazione, hanno riassunto la triptorelina a scopo adiuvante per altri 2 anni; ciò, al fine di non privare le pazienti di un'adeguata terapia endocrina, nell'ipotesi che la ricomparsa delle mestruazioni possa interferire con la sopravvivenza delle pazienti stesse. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di comparare nei 2 gruppi l'incidenza di menopausa precoce, intesa come assenza di mestruazioni e valori di FSH e estradiolo da post-menopausa ad 1 anno dalla fine della chemioterapia. La scelta dell'intervallo di 1 anno differenzia questo dagli altri studi, nei quali il periodo di osservazione è stato di 3-6 mesi. Il tasso di menopausa precoce è risultato essere del 25,9% nel gruppo di controllo verso l'8,9% nel gruppo trattato con GnRH analogo. Il numero di pazienti da trattare (NNT) per prevenire una menopausa precoce è stato di 6. La ricomparsa delle mestruazioni si è avuta nel 49,6% di pazienti nel gruppo di controllo, verso il 63,3% del gruppo trattato. Il tempo medio di ricomparsa del ciclo mestruale non è stato raggiunto nel gruppo di controllo verso 6,7 mesi nel gruppo di pazienti trattate con triptorelina. Ad un'analisi per sottogruppi, è emerso un tasso di meno-

pausa precoce più alto nelle pazienti endocrino-responsive in terapia con tamoxifene. Non vi sono state differenze significative in recidive o morti nei 2 bracci¹⁸.

In aggiunta agli studi di fase III, si vuole ricordare anche la produzione di due metanalisi sull'argomento. La prima, ad opera della Cochrane Collaboration, pubblicata nel 2011, ha analizzato i dati di 4 studi, con un totale di sole 154 pazienti, affetti sia da carcinoma della mammella che da linfoma; i risultati della metanalisi sono a favore dell'uso del GnRH analogo, dimostratosi avere un effetto protettivo sia sulla ripresa delle mestruazioni (RR 1,90, IC 1,30-2,79) che sull'ovulazione (RR 2,70, IC 1,52-4,79), sebbene non vi siano differenze riguardo al tasso di gravidanze successive. Gli autori hanno concluso che l'uso del GnRH analogo si è dimostrato efficace nel proteggere la funzionalità ovarica durante la chemioterapia, ma che sono risultate deficitarie le informazioni sul mantenimento della fertilità a lungo termine¹⁹. La seconda metanalisi, presentata dalla Del Mastro all'ultimo congresso ESMO, ha raccolto i dati provenienti da 8 studi randomizzati, con un arruolamento complessivo di 803 pazienti, affette sia da carcinoma mammario che da linfoma. Dall'analisi combinata dei dati, il tasso di insufficienza ovarica precoce chemio-indotta è risultato statisticamente inferiore nel gruppo di donne trattate con GnRH analogo rispetto ai controlli (OR 0,49, IC 0,35-0,69); tuttavia, la presenza di una significativa eterogeneità degli studi considerati nella metanalisi ha portato gli autori a ritenere necessari ulteriori studi al fine di confermare il benefico effetto del GnRH analogo²⁰.

Conclusioni

La menopausa precoce e la perdita della fertilità rappresentano temibili effetti collaterali della chemioterapia per le giovani donne con diagnosi di neoplasia mammaria, tali da condizionare la compliance ai trattamenti e la loro qualità di vita. Da ciò l'interesse ad individuare una prevenzione efficace, attraverso metodiche non invasive, potenzialmente tollerabili e sicure. La temporanea soppressione della funzione ovarica in corso di chemioterapia ad opera del GnRH analogo è stata valutata in numerosi studi da cui sono derivati risultati contrastanti, sebbene con un trend a favore del suo impiego. La difficoltà a valutare nel loro insieme i risultati di questi studi deriva dalla loro eterogeneità, riscontrata in differenti aspetti: in termini di caratteristiche della popolazione arruolata, soprattutto per quanto riguarda l'età mediana delle pazienti; in termini di outcome considerati, poiché in alcuni studi si è valutato il ruolo del GnRH analogo nel prevenire l'amenorrea mentre in altri nel favorire la ripresa del ciclo mestruale regolare; in termini di durata del follow up che è variata dai 6 ai 24 mesi e infine per quanto riguarda il tipo di chemioterapia utilizzata, con diverse dosi di ciclofosfamide e differenti regimi. Inoltre, anche negli studi in cui si è dimostrato un vantaggio nell'impiego del GnRH analogo, mancano i risultati del follow up a lungo termine per confermare il mantenimento nel tempo della funzione ovarica e della fertilità. Vi è inoltre ancora da dimostrare definitivamente se il mantenimento della funzione ovarica nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario ormono-responsivo possa avere un

effetto detrimentalmente. Ad oggi, infatti, i dati disponibili dimostrano un miglioramento della prognosi nelle pazienti endocrino-responsive che ottengono l'amenorrea con la chemioterapia adiuvante; da ciò il dubbio che la ripresa della normale funzionalità ovarica possa influire negativamente sulla sopravvivenza di tali pazienti. Per quanto riguarda invece la possibilità che la somministrazione concomitante della chemioterapia e del GnRH analogo possa inficiare l'efficacia del trattamento adiuvante, i dati prodotti sembrano sufficienti ad escludere tale interferenza negativa. Nonostante le considerazioni suddette, l'utilizzo in tale setting del GnRH analogo rimane interessante per alcuni suoi vantaggi. Unitamente alla ottima tollerabilità, poiché sono scarsi se non assenti gli effetti collaterali, quando confrontato con le altre metodiche di preservazione della fertilità come la criopreservazione dell'embrione o la criopreservazione degli ovociti o di tessuto ovarico, tale approccio terapeutico si è dimostrato essere semplice da somministrare, non invasivo e relativamente poco costoso; inoltre, non richiede né stimolazioni ormonali, potenzialmente pericolose nelle donne con carcinoma mammario endocrino-responsive, né ritardi nell'inizio della chemioterapia, né la presenza di un partner maschio. Infine, se efficace, il GnRH analogo è in grado di preservare non solo la fertilità, ma l'intera funzione ovarica e ciò, soprattutto per le donne che non desiderano gravidanze, può rivestire un'importanza maggiore. •

Bibliografia

- SEER Stat Fact Sheets: breast. Surveillance, Epidemiology and Results Web site. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed June, 2011.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issue in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4174-83.
- Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, et al. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod* 1993; 6: 2080-7.
- Meirow D, Dor J, Kaufman B, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanism of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007; 22: 1626-33.
- Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res* 2007; 67: 10159-62.
- Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005; 104: 1575-9.
- Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 2053-65.
- Rosen MP, Johnstone E, Adduan-Andersen C, et al. A lower antral follicle count is associated with infertility. *Fertil Steril* 2011; 95: 1950-4.
- Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1045-51.
- Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010; 94: 638-44.
- Partridge AH, Gelber S, Gelber RD, et al. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur Cancer* 2007; 43: 1646-33.
- Azim HA, Paccatori FA, Liptrott SJ, et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 367-70.
- Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044-54.
- Leonard RC, Adamson D, Anderson R, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl 15): 89s, abstr 590.
- Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2334-41.
- Munster NP, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 533-8.
- Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694-7.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 269-76.
- Chen H, Li J, Cui T, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *The Cochrane Collaboration, Issue 11, 2011.* www.thecochranelibrary.com
- Del Mastro L, Levaggi A, Poggio F, et al. Role of temporary ovarian suppression obtained with GnRH analog in reducing premature ovarian failure (POF) induced by chemotherapy in premenopausal cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 9) ix501, abstr.1551PD