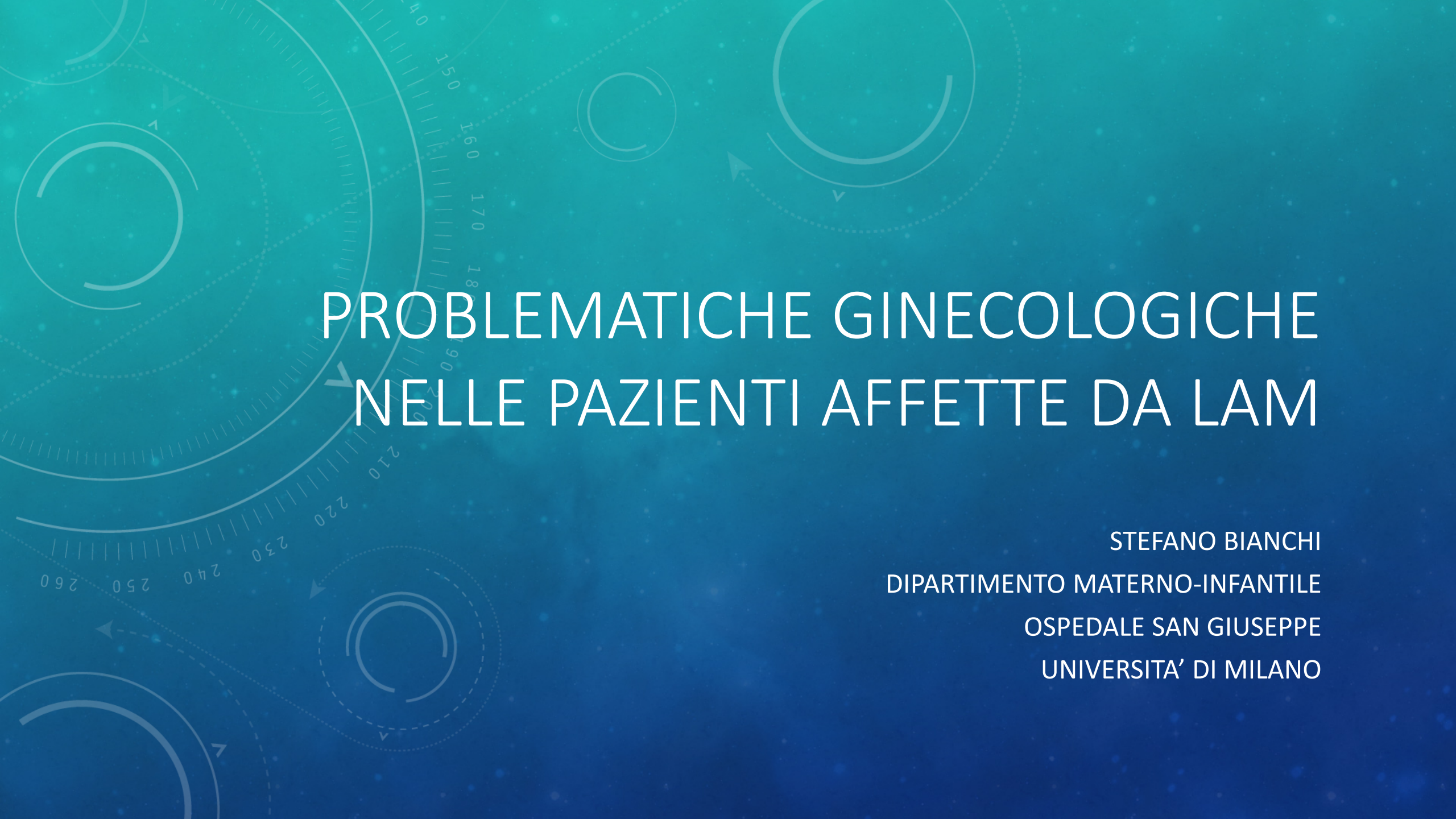




PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LAM

STEFANO BIANCHI
DIPARTIMENTO MATERNO-INFANTILE
OSPEDALE SAN GIUSEPPE
UNIVERSITA' DI MILANO

PROBLEMATICHE GINECOLOGICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LAM

- Si tratta di una patologia quasi esclusivamente femminile
- Insorge tipicamente tra il menarca e la menopausa
- Gli estrogeni e le condizioni associate ad un aumento dei livelli di estrogeni come la gravidanza ed alcune associazioni estro-progestiniche peggiorano il quadro clinico
- Diversi studi hanno segnalato un aumento delle alterazioni del ciclo mestruale e la comparsa di cisti ovariche

POSSIBILE RUOLO TERAPEUTICO DI FARMACI CHE INIBISCONO L' AZIONE DEGLI ESTROGENI

- Negli anni '80 sono stati proposti diversi trattamenti mirati a ridurre o abolire l'azione degli estrogeni nelle pazienti affette da LAM
- Ovariectomia bilaterale
- Analoghi del GnRH
- Progestinici
- I risultati di questi studi sono stati in parte contraddittori. In sintesi l'abolizione della funzione ovarica non porterebbe a vantaggi significativi, mentre qualche risultato più incoraggiante è stato ottenuto con i progestinici, che possono tuttavia comportare un aumentato rischio di meningiomi.

ORMONI SESSUALI E LAM

- Attualmente non ci sono trattamenti ormonali ritenuti certamente utili nelle pazienti affette da LAM
- Sono chiaramente controindicati i composti contenenti estrogeni
- La gravidanza deve se possibile essere evitata (contraccezione senza estrogeni!)

ALTERAZIONI DEL CICLO E CISTI OVARICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LAM

La LAM provoca di per sé patologie ginecologiche?

No. Non ci sono evidenze cliniche e scientifiche che supportano questa relazione

CAUSE DELLE PATOLOGIE GINECOLOGICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LAM



SIROLIMUS E FUNZIONE OVARICA

- Sirolimus inibisce mTOR, una kinasi regolatoria chiave che sappiamo regolare anche la morfologia e la funzione ovarica
- Osservazioni sperimentali in vitro e su animali di interferenza con la follicologenesi
- Dati clinici sparsi e provenienti da prevalentemente studi osservazionali con obiettivi primari e secondari diversi

CISTI OVARICHE NELLE DONNE TRATTATE CON SIROLIMUS

- 31/44 donne in premenopausa e 2/11 donne in postmenopausa svilupparono una cisti ovarica durante il trattamento
- 8 donne sottoposte a chirurgia con riscontro di benignità delle cisti
- La sospensione del trattamento con sirolimus ha portato alla scomparsa delle cisti nel 80% dei soggetti

Low-Dose Oral Sirolimus and the Risk of Menstrual-Cycle Disturbances and Ovarian Cysts: Analysis of the Randomized Controlled SUISSE ADPKD Trial

Table 2. Number of patients with oligoamenorrhea and ovarian cysts.*

Number of patients (percent) [missing if any]	Sirolimus N = 21	Control N = 18
Oligoamenorrhea[‡]		
Enrollment	3 (14)	2 (12) [1]
Randomization	2 (10) [1]	1 (7) [3]
6 months	9 (43)	2 (11)
12 months	5 (25) [1]	2 (11)
18 months	5 (26) [2]	1 (6)
Any visit after randomization	11 (52)	3 (17)
Ovarian cysts[†]		
Enrollment	4 (19)	4 (25) [2]
Randomization	2 (10)	4 (24) [1]
6 months	6 (29)	2 (14) [4]
12 months	6 (30) [1]	3 (18) [1]
18 months	7 (39) [3]	2 (12) [1]
Any visit after randomization	12 (57)	5 (28)

CISTI OVARICHE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA LAM IN TRATTAMENTO CON SIROLIMUS

- Si tratta quasi certamente di cisti di tipo «funzionale»
- Importante la correttezza della diagnosi prechirurgica
- Rischio di un eccessivo ricorso alla chirurgia in pazienti «fragili» o, più raramente, di ritardare la diagnosi una patologia ovarica importante

PROPOSTA DI PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

- Ecografia TV basale (entro tre mesi dall'inizio del trattamento)
- Raccolta anamnestica mestruale basale
- Controllo ecografico/clinico e sintesi calendario mestruale ogni 6 mesi
- Nel caso di riscontro di cisti ovarica > 5 cm o con caratteristiche sospette prelievo per CA 125 e CA 19.9

TERAPIA DELLE ALTERAZIONI MESTRUALI

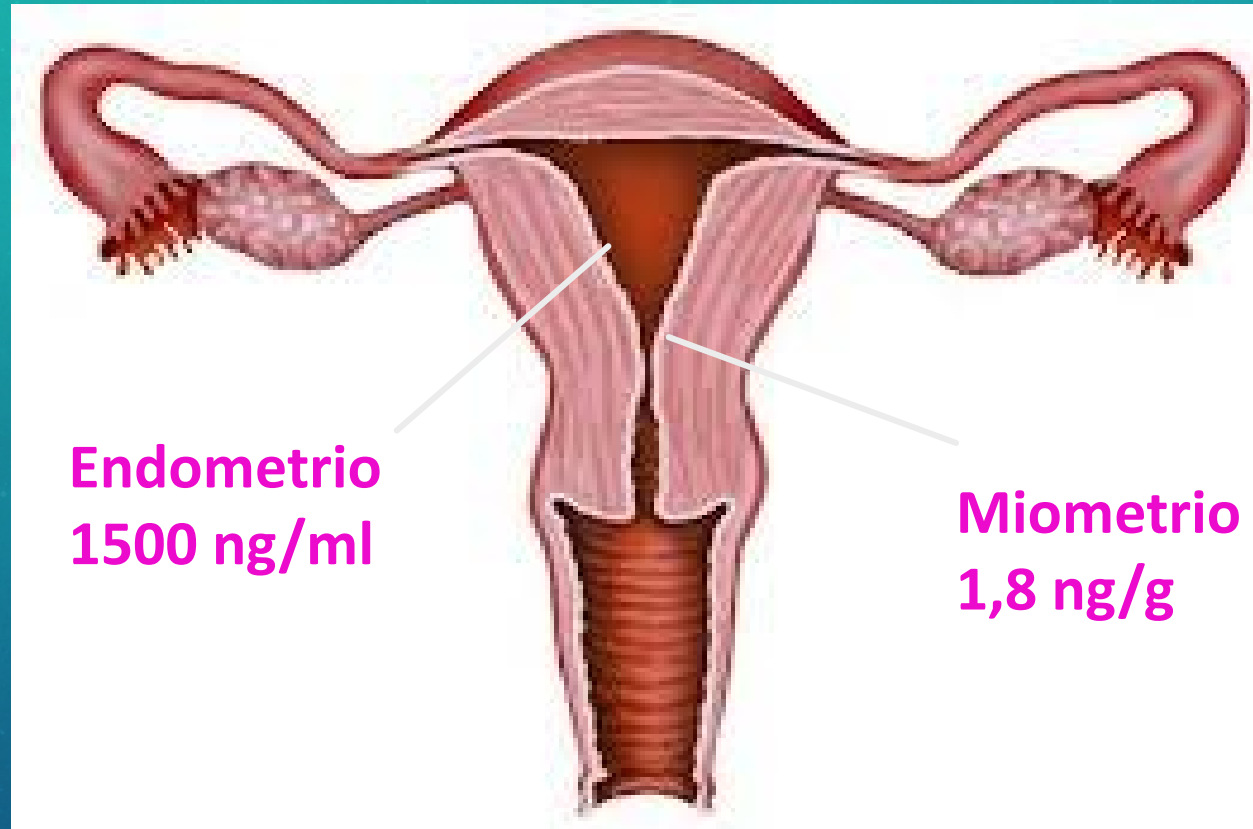
- Non proponibile la terapia sistemica estro-progestinica
- Terapia/prevenzione del sanguinamento mestruale eccessivo mediante inserimento di sistema endouterino rilasciante levonorgestrel a basso dosaggio (Jaydess) con minimo assorbimento sistemico

IUS-LNG 13,5 MG - JAYDESS

- Il **più piccolo** sistema intrauterino disponibile¹
- Applicato utilizzando il tubo inseritore con il diametro **più piccolo** tra i sistemi (**3,80 mm**)²
- Con un bassissimo dosaggio di LNG (rilascio medio a tre anni: **6 µg/die**)
- Durata d'impiego massima di **3 anni**¹

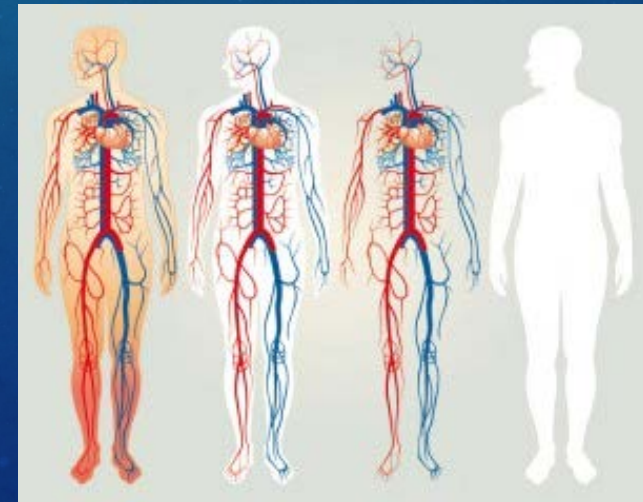


RILASCIO DI LEVONORGESTREL DA PARTE DI JAYDESS



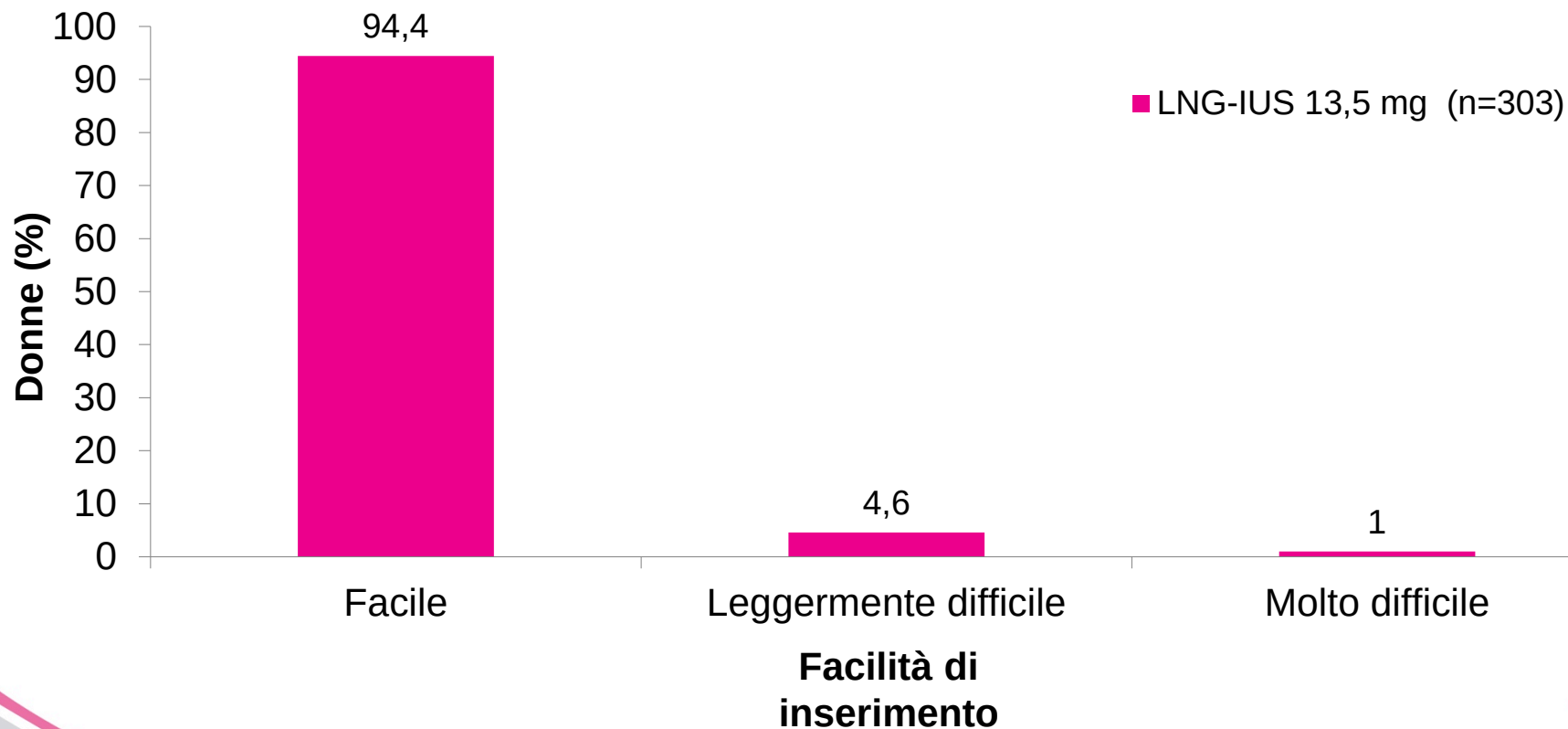
Circolo ematico
160 ng/ml:

- Un forte gradiente di concentrazione endometrio-miometrio (>100 volte)
- Basse concentrazioni sieriche di LNG (gradiente endometrio-siero >1.000 volte)

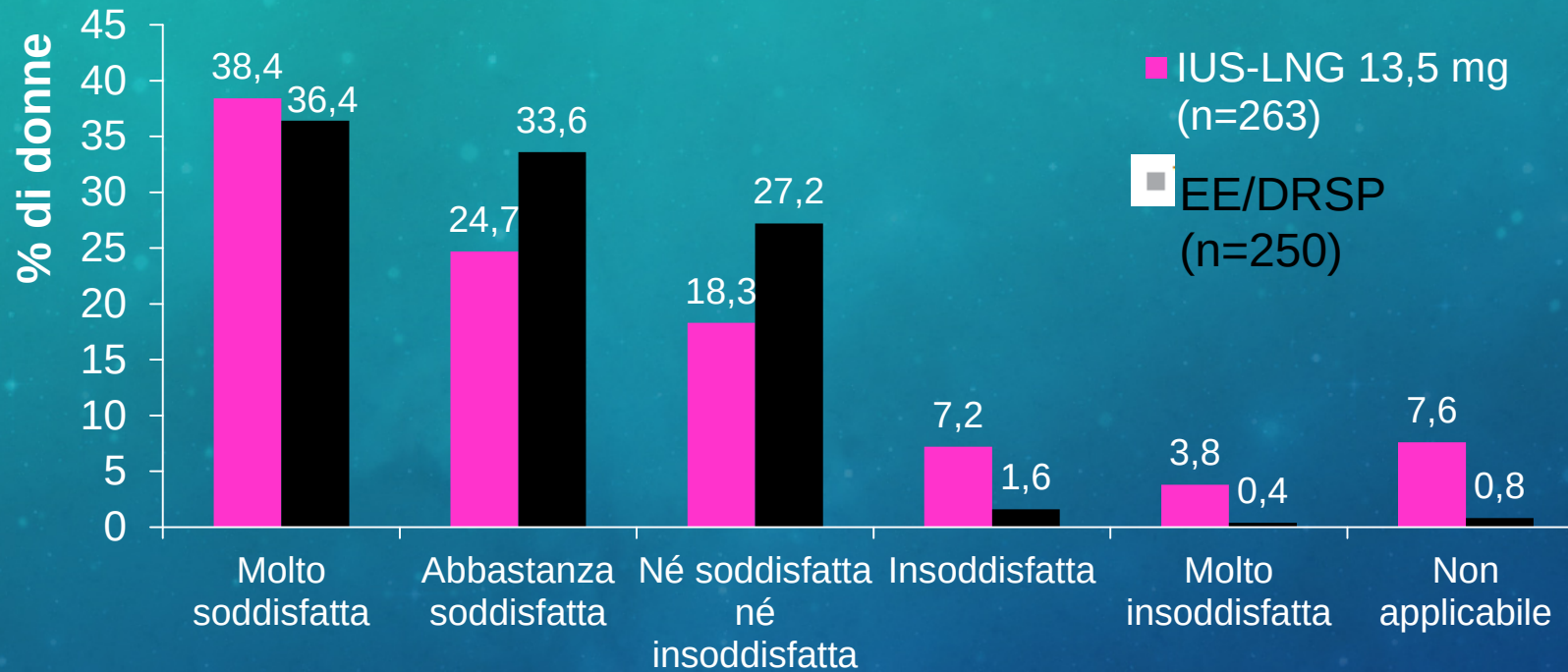


Valutazione degli sperimentatori sulla facilità di inserimento

- Nei soggetti nei quali l'inserimento era avvenuto con successo (303/304), gli sperimentatori hanno definito nel 94,4% dei casi la procedura "facile"



Soddisfazione da parte delle donne sul profilo di sanguinamento dopo 18 mesi di studio



Circa i 2/3 delle donne che utilizzavano IUS-LNG 13,5 mg o EE/DRSP sono risultate “molto soddisfatte” o “abbastanza soddisfatte” del loro profilo mestruale

TERAPIA E PREVENZIONE DELLE ALTERAZIONI MESTRUALI ED ENDOMETRIALI NELLE DONNE IN TRATTAMENTO CON SIROLIMUS

- L'uso di un sistema intrauterino a rilascio locale di levonorgestrel permette di:
 - Ridurre la quantità di sanguinamento mestruale
 - Prevenire la comparsa di iperplasia endometriale e polipi endometriali
 - Esercitare un'azione contraccettiva sicura