

La sottoscritta Donata Favretto è professore associato di Tossicologia Forense presso l'Università di Padova, responsabile del laboratorio della Unità Operativa Complessa di Medicina Legale e Tossicologia dell'azienda Ospedaliera di Padova, responsabile del Laboratorio Regionale Antidoping Veneto, Presidente del Gruppo Tossicologi Forensi Italiani, Presidente della Società scientifica internazionale sull'analisi delle matrici pilifere (SoHT, Society of Hair Testing), membro del direttivo dell'associazione internazionale dei tossicologi forensi (TIAFT).

L'atleta Sara Errani si è spontaneamente rivolta al Laboratorio regionale antidoping Veneto, accreditato presso il Ministero della Salute, di cui la sottoscritta è responsabile, per intraprendere esami clinici e biochimici volti ad evidenziare il suo stato di salute e a diagnosticare l'uso/non uso di sostanze dopanti.

Nell'ambito di tale attività è stato realizzato uno studio sperimentale volto a interpretare

- la concentrazione urinaria del metabolita del Letrozolo rilevata nel test antidoping WADA per la quale era stato emesso un Adverse Analytical Finding
- l'assenza di Letrozolo e metabolita nelle matrici cheratiniche (capelli) dell'atleta.

### ***Letrozolo, principio attivo medicinale***

Il **Letrozolo** è un principio attivo medicinale, appartenente alla categoria degli *inibitori dell'aromatasi*.

L'aromatasi è l'enzima che trasforma gli ormoni *androgeni* testosterone ed andostenedione (tipici ormoni maschili) in *estrogeni* (tipici ormoni femminili) ed è prodotto principalmente nell'ovaio delle donne in età fertile ma anche in tessuti periferici come grasso, muscoli, fegato e seno.

Gli estrogeni possono stimolare la crescita di alcuni tumori del seno (cosiddetti tumori estrogeno-sensibili); pertanto, nelle donne colpite da carcinoma mammario, dopo l'intervento di asportazione della massa tumorale o la chemioterapia, è essenziale inibire la proliferazione di cellule tumorali ed è necessario inibire la produzione di estrogeni.

Gli inibitori dell'aromatasi agiscono sopprimendo la produzione di estrogeni nei tessuti periferici e nel tessuto neoplastico stesso, ma non agiscono sull'aromatasi prodotta dall'ovaio; pertanto, la paziente con carcinoma mammario deve essere in menopausa, naturale o artificialmente indotta, ovvero con ovaio non funzionante.

Il Letrozolo è approvato per:

- trattamento adiuvante del *carcinoma mammario* in fase precoce in donne in postmenopausa;
- trattamento adiuvante del *carcinoma mammario* ormonosensibile in fase precoce in donne in postmenopausa dopo trattamento con tamoxifene della durata di 5 anni;
- trattamento di prima linea del *carcinoma mammario* ormonosensibile, in fase avanzata, in donne in postmenopausa,
- trattamento del *carcinoma mammario* in fase avanzata in donne in postmenopausa naturale o artificialmente indotta, dopo ripresa o progressione della malattia che siano state trattate in precedenza con antiestrogeni.

**La terapia deve essere continuativa; se il trattamento con il Letrozolo viene interrotto, la sintesi periferica degli estrogeni riprende.**

## **Letrozolo e doping**

Gli inibitori dell'aromatasi sono sostanze vietate ai fini di doping; la categoria include - Androstene-3,6,17 trione (6-oxo); Aminoglutetimide; Anastrozolo; Androsta-1,4,6-triene-3,17-dione (androstatrienedione); Androsta-3,5-diene-7,17-dione (arimistane); - Exemestano; Formestano; **Letrozolo**; Testolattone.

Gli inibitori dell'aromatasi sono stati inclusi fra le sostanze vietate nel 2001, con divieto solo negli uomini; nel 2005 il divieto è stato esteso alle donne.

Le ragioni del divieto sono essenzialmente due, di seguito descritte, ma è premessa fondamentale alla loro comprensione ricordare che nei soggetti maschili l'aromatasi è prodotta esclusivamente nei tessuti periferici, poiché non vi è in essi l'ovaio.

**1) Negli atleti maschi che utilizzano illegalmente steroidi androgeni anabolizzanti** al fine di aumentare la massa e la forza muscolare (gli steroidi anabolizzanti sono in assoluto le sostanze vietate più utilizzate a fini di doping) **si verifica quale effetto collaterale la ginecomastia**, ovvero aumento del volume del seno (le ghiandole mammarie sono presenti anche nell'uomo).

**La ginecomastia è prodotta dalla conversione periferica del testosterone in estradiolo a cura dell'aromatasi.**

Gli inibitori dell'aromatasi quali il Letrozolo contrastano e curano tale effetto avverso.

Pertanto, individuare **nelle urine di un atleta maschio il Letrozolo è indicazione dell'uso di uno steroide anabolizzante, il cui utilizzo ed effetto sulla ghiandola mammaria si vogliono mascherare.**

**2) L'inibizione dell'aromatasi periferica interrompe la conversione del testosterone e dell'androstenedione in estrogeni (estradiolo ed estrone) nei tessuti periferici.**

Testosterone ed androstenedione sono steroidi androgeni maschili responsabili dei caratteri sessuali maschili, fra i quali forza e massa muscolare, normalmente presenti nel corpo umano, naturalmente a livelli molto più elevati nei maschi che nelle femmine.

L'utilizzo del Letrozolo o altro inibitore dell'aromatasi può quindi avere un effetto di **"doping indiretto"**, ovvero causato **dall'innalzamento degli ormoni normalmente presenti** nel corpo umano, con **possibile aumento della massa muscolare e forza.**

Poiché gli ormoni innalzatisi saranno identici a quelli prodotti dall'organismo (endogeni) la loro presenza sarà di più difficile identificazione nei controlli antidoping rispetto agli ormoni androgeni somministrati a fini di doping diretto (esogeni).

L'effetto significativo non si produce con una singola somministrazione di Letrozolo, ma deve essere **sostenuto da un uso cronico o continuativo in cicli di somministrazione**, in analogia all'utilizzo degli androgeni anabolizzanti esogeni.

Di tale opinione è il professore Handelsman, esperto endocrinologo, che riconosce le prove cliniche di innalzamento dei livelli ematici (plasmatici) di ormoni androgeni in soggetti maschili utilizzanti il Letrozolo (Handelsman DJ, Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1646-53).

## Letrozolo e doping in soggetti femminili

L'efficacia a fini di doping degli inibitori dell'aromatasi in soggetti femminili risulta invece del tutto **non accertata**.

1) Il ricercato effetto di mascheramento della ginecomastia non ha alcun motivo d'essere nei soggetti femminili, che hanno naturalmente le ghiandole mammarie sviluppate (seni). Le donne in età fertile hanno sempre l'aromatasi prodotta in abbondanza dall'ovaio che non può essere inibita dai farmaci e che continua a consumare testosterone ed androstenedione per produrre estrogeni e mantenere i caratteri sessuali femminili, fra i quali lo sviluppo del seno.

2) L'effetto di **possibile doping indiretto** con aumento del livello di ormoni androgeni e conseguente aumento di forza e massa muscolare **non è mai stato dimostrato clinicamente nelle donne**.

Tuttavia, nel 2005, sulla scorta del possibile uso di inibitori dell'aromatasi da parte di donne che praticano il *body building*, uso pubblicizzato su molti siti non ufficiali che promulgano e suggeriscono l'uso di steroidi anabolizzanti illeciti in tali pratiche (il body building non è sport riconosciuto dalla WADA), la WADA ha comunque esteso il divieto alle atlete femmine.

Il professor Handelsman, esperto endocrinologo, collaboratore della agenzia antidoping australiana, ed autore di studi sul doping con gli inibitori dell'aromatasi, sostiene fin dal 2006 che non vi è alcuna motivata ragione per vietare gli inibitori dell'aromatasi nelle atlete donne (Handelsman DJ, Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. J Clin Endocrinol Metab. 2006 May;91(5):1646-53

In particolare, **non sono stati osservati cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di testosterone:**

- in donne sane in menopausa dopo somministrazione di dosi singole di 0,1, 0,5 e 2,5 mg di Letrozolo
- nelle pazienti di carcinoma mammario sottoposte al trattamento chirurgico del cancro e trattate continuativamente con dosi giornaliere di 0,1-5 mg di Letrozolo.

come pubblicato dal prof Handelsman nel 2008 (Handelsman DJ. Indirect androgen doping by oestrogen blockade in sports. Brit J Pharmacology. 2008;154:598-605.).

Per quanto riguarda gli effetti, **non sono stati osservati effetti miotropici od ergogenici** prodotti dagli inibitori degli estrogeni nelle donne sane, mentre sono stati osservati effetti di cambiamenti del profilo lipidico solo in pazienti oncologiche, trattate per il cancro anche con inibitori dell'aromatasi e rigorosamente in post-menopausa.