

**Dr. Gustavo N. Mascotti**

Medico Chirurgo

Specialista in Ginecologia ed Ostetricia. Oncologia Ginecologica e Senologia.

348.8400274 - 02.70601599. e-mail: gus.mascotti@tiscali.it

Responsabile dell'Unità Operativa del Policlinico San Marco di Zingonia (BG)

***DOCUMENTO DI CONSENSO: Menopausa e terapia ormonale sostitutiva.***

**Premessa:**

Dopo la seconda metà dell' 2002, a seguito di due famose pubblicazioni (WHI – The Million Women Study) il mondo medico, i mass media e le donne in menopausa, sono entrate in una sorte di “atmosfera d'incomprensione, incertezze ed a volte di panico”, a causa di un esagerato allarmismo dai rischi all'ormonoterapia post-menopausale.

Le informazioni contrastanti, sugli effetti collaterali, tossicità e la disparità nei risultati apparenti hanno fatto vacillare molte certezze conquistate in oltre mezzo secolo di terapia ormonale sostitutiva.

La confusione generale venutasi a creare, comportò una drastica riduzione dell'utilizzo della ormonoterapia (fino al 30 – 40 %), interessando soprattutto le popolazioni di donne meno informate. In merito, è opportuno segnalare il fatto che le donne medico e le mogli di medici, sono state le categorie in cui è rimasto quasi invariato l'utilizzo sistematico di farmaci ormonali per ogni tipo di menopausa.

Dai più recenti studi (2007-8) emerge un ripristino dell'inquadramento generale alla terapia ormonale sostitutiva, con una “stardizzazione” delle precise indicazioni terapeutiche e preventive, sicure e consapevoli.

E' da sottolineare che le attuali raccomandazioni ministeriali italiane sulla terapia ormonale sostitutiva, sono state adeguate solo parzialmente, secondo lo stato delle conoscenze scientifiche odierne.

**Requisiti prima di iniziare un trattamento:**

Prima d'iniziare l'ormonoterapia sostitutiva è necessario che la donna sia accuratamente informata. Non verrà proposta alcuna terapia, in assenza dei criteri di specifica indicazione o necessità.

Esami di base raccomandati: La raccolta di dati anamnestici per una valutazione clinica generale, una visita ginecologica e senologica, un eventuale prelievo per Pap-Test, ed una ecografia ginecologica (meglio transvaginale nelle donne non isterectomizzate e non virgo) sono necessari per chi desidera iniziare una ormonoterapia.

La mammografia, potrà essere precedente (non più di un anno) o dovrà essere eseguita nel arco del primo anno, dall'inizio della terapia e/o come da protocolli di screening oncologico programmati. In pazienti relativamente giovani potrebbe essere necessario completare l'indagine con una ecografia senologica.

Altri esami come la densitometria ossea (M.O.C.), ematochimici (esami del sangue), profili ormonali, ecografie pelviche particolari come la sonoisterografia, VABRA, biopsie endometriali mirate, isteroscopia, studi ed esami senologici particolari (galattografia, R.M., ed altri); potranno essere richiesti in base a particolari esigenze o caratteristiche di ogni singolo soggetto.

### **Indicazione all'ormonoterapia sostitutiva:**

E' di fondamentale importanza conoscere la "window of opportunity" (finestra di opportunità) o spazio di tempo utile entro il quale, una precoce somministrazione ormonale è effettivamente capace di proteggere dagli effetti della carenza estrogenica.

La tardiva somministrazione di ormoni non ha potuto prevenire né recuperare alterazioni degenerative ormai presenti né migliorare le condizioni cliniche e generali in soggetti affetti da cardiopatie, osteoporosi, demenza senile, ed altre patologie tipiche dell'età avanzata.

Al contrario, in donne relativamente giovani (50-60 anni) trattate con ormonoterapia entro i primi 3 anni dall'inizio della menopausa, l'incidenza di Alzheimer, trombosi venosa, ictus, malattie cardiovascolari, osteoporotiche e la loro mortalità, diminuiscono (ampiamente dimostrato).

L'utilizzo di farmaci o sostanze ormonali sostitutive in periodo troppo precoci (prima di una reale menopausa) o come risultato di auto-medicazione, senza controllo medico adeguato, si è dimostrato un atteggiamento improprio, pericoloso e costellato da pesanti effetti collaterali e rischi oncologici, tromboembolici e cardiopatici.

### **Indicazione all'ormonoterapia in relazione all'evento clinico:**

#### *a) Sintomatologia menopausale:*

Il trattamento della sintomatologia vasomotoria (vampate, sudorazioni, caldane, etc) resta l'indicazione primaria per l'ormonoterapia sostitutiva.

I sintomi vasomotori sono considerati i "markers" (marcatori) di vulnerabilità biologica e di corretto trattamento.

Altri sintomi in relazione con la menopausa, quali i dolori muscoloscheletrici, le modificazioni del tono dell'umore, le alterazioni del sonno e del ritmo sonno-veglia, atrofie delle mucose, riduzione della libido e della sessualità possono trarne benefici, con utilizzo di una corretta ormonoterapia.

#### *b) Sessualità e sintomatologia genito-urinaria:*

L'ormonoterapia è efficace a prevenire o ridurre la comparsa di disturbi della sfera sessuale e dei sintomi associati all'atrofia genitourinaria (secchezze, vaginiti -infiammazioni-, dispareunia -dolori con i rapporti sessuali-).

Secondariamente si può migliorare la qualità della vita affettiva, con un effetto "frenante la riduzione o caduta" della libido (desiderio ed appetito sessuale), diminuendo l'irritabilità e diradando i momenti di depressione.

La terapia ormonale estrogenica migliora la sintomatologia vescicale ed urinaria, attenua l'urgenza minzionale, evita le crisi da vescica irritabile, ma non è indicata per la prevenzione né il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo (perchè inefficace)

La somministrazione estrogenica per via vaginale è da considerarsi di primaria importanza e scelta per la terapia esclusiva dell'atrofia genitourinaria.

#### *c) Depressione:*

Insieme all'irritabilità, intolleranza e cambio improvviso dell'umor, la depressione, forma parte di una serie di aspetti emozionali in permanente trasformazione, cambianti, ed instabili, tipiche della menopausa.

Le donne con antecedenti di depressione, sono ad alto rischio in periodi della vita come il climaterio e la post-menopausa.

Le donne sottoposte a menopausa chirurgica, hanno un rischio maggiore alla depressione rispetto a quelle che sono entrate in menopausa in forma fisiologica.

Le donne con un periodo di transizione menopausale molto prolungato (> 5 anni) sono più frequentemente colpite da depressione rispetto a quelle che diventano pre-menopausiche / post-menopausiche in periodi di tempo relativamente brevi (1-2 anni).

Alcuni isolati episodi depressivi lievi o moderati, associati alla menopausa, possono costituire una indicazione alla terapia ormonale, mentre per episodi gravi o ricorrenti o sistematici, la terapia indicata si baserà sul utilizzo di farmaci antidepressivi e psicoterapia gestita da specialista specifico. Il ruolo dell'ormonoterapia in casi moderati o gravi rimarrà rilegato ad una indicazione in aggiunta, ma, mai da sola.

La terapia sostitutiva può svolgere una azione antidepressiva nelle donne più giovani in menopausa, soprattutto se fortemente sintomatiche, mentre nelle donne in postmenopausa avanzata non si è dimostrata nessuna azione protettiva né per l'estrogeno, né per il progestinico.

Il declino cognitivo e la demenza senile possono essere la risultante di disturbi dell'umore, della sessualità, e del sonno, tipici del climaterio. Molti studi osservazionali hanno mostrato un effetto preventivo degli estrogeni tanto per il declino cognitivo come per l'insorgenza della demenza. Iniziare, però, la terapia dopo i 65 anni o in processi preliminari di demenza instaurati non serve. In generale si ritiene che non vi siano attualmente dati sufficienti per indicare o controindicare l'ormonoterapia per la prevenzione della demenza, risultante da un deterioro del sistema nervoso centrale.

#### d) *Osteoporosi:*

Il calo ormonale estrogenico della menopausa gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'osteoporosi, soprattutto nelle popolazioni di cute chiara, ed etnia nordica.

La terapia ormonale sostitutiva riduce il rischio di osteoporosi, migliora il metabolismo minerale osseo e ripristina un normale "turnover" calcico.

L'ormonoterapia migliora la capacità posturale, diminuisce la tendenza a cadere, e riduce conseguentemente il rischio di frattura (le statistiche lo confermano).

L'inizio della terapia dopo i 60 anni a dosi normali non è raccomandabile per la sola prevenzione dell'osteoporosi, perché si è fuori della finestra dell'opportunità terapeutica.

La continuazione dopo i 60 anni può essere valutata considerando i rapporti costo / beneficio in ogni singolo caso.

La densitometria ossea è migliore a livello tanto del femore come della colonna vertebrale, in donne che assumono estrogenoterapia, in relazione a quelle che non assumono ormonoterapia, in proporzioni statisticamente dimostrate.

L'estrogeno esogeno (quello assunto con il farmaco) sembra avere effetti protettivi solo dopo tre anni ininterrotti di terapia, nei confronti della comparsa di osteoartrite, la cui incidenza aumenta particolarmente dopo la menopausa.

Un concomitante ed adeguato supplemento alimentare con calcio potrebbe collaborare alla diminuzione delle fratture da osteoporosi.

#### e) *Sindrome metabolica: diabete, arteriosclerosi, ictus e trombosi venosa:*

La menopausa induce cambi metabolico-funzionali che si manifestano frequentemente come un incremento della circonferenza addominale. Le modificazioni nella distribuzione della massa grassa (da femminile ad aneroide), l'aumento della pressione arteriosa, del colesterolo e dei trigliceridi, una riduzione della sensibilità periferica all'insulina (una sorta di diabete chimico quando si abusa dei dolci) e la disfunzione endoteliale (parete interna dei vasi arteriosi) che predice e stimola la formazione di arteriosclerosi e conseguenti eventi cardiovascolari e cerebro-encefalici, formano parte di una "sindrome metabolica della menopausica" tipica.

La somministrazione di estrogeni migliora significativamente la funzione endoteliale, a patto che l'inizio ormonoterapico si avvenga prima dell'instaurarsi dei processi arteriosclerotici e che la terapia sia effettuata per non meno di 5 anni.

L'ormoterapia previene l'aumento del peso corporeo e previene soprattutto la redistribuzione androide (a livello della cintura) del grasso. La terapia ormonale dovrà essere accompagnata da mirate correzioni dello stile di vita e dell'alimentazione.

L'ormonoterapia sostitutiva riduce il rischio di sviluppare il diabete mellito, come documentano da numerosi studi osservazionali e randomizzati.

L'ormonoterapia non è controindicata nella paziente ipertesa ben controllata.

La terapia ormonale sostitutiva parrebbe collaborare con la protezione verso il rischio d'infarto cardiaco - coronario, a condizione che la terapia sia stata iniziata entro i primi tre anni della menopausa in donne coronariamente sane. I risultati migliorano con un utilizzo del farmaco ormonale prolungato (5 anni) ed ininterrotto.

L'aspetto negativo è rappresentato dal riscontro di un effetto d'incremento del rischio di tromboembolismo venoso, soprattutto per donne fumatrici.

L'ormonoterapia tende ad aumentare il rischio di ictus nelle donne molto anziane, mentre nelle relativamente più giovani si riscontra una significativa riduzione della mortalità totale per ictus.

I dati non sono completamente concordanti a questo riguardo, ma, i rischi tromboembolici (arteriosi o venosi che siano) sembrano correlati più ad alte dosi (oggi fuori di commercializzazione) ed a fattori concorrenti come fumare, il sovrappeso, ed abitudini sedentarie di vita .

Non si raccomanda d'iniziare l'ormonoterapia con l'unico fine di prevenire la patologia coronaria.

#### f) *Menopausa precoce:*

La menopausa precoce rappresenta una situazione particolarmente ad alto rischio di osteoporosi, malattia cardiovascolare e disturbi della sessualità; mentre è anche una condizione staticamente di basso rischio per lo sviluppo di carcinoma mammario.

L'ormonoterapia è indicata, e svolge un ruolo molto benefico nella globalità della donna, come accade nelle pazienti ipogonadiche o che abbiano subito una castrazione chirurgica, chimica o radioterapia, in giovane età.

### **Ormonoterapia e cancro:**

*Carcinoma della mammella:* Il rischio di carcinoma della mammella rappresenta il principale impedimento alla terapia ormonale. Il modesto incremento (+ 6 a 8 casi / 10.000 donne anno) di rischio è rappresentato dalla osservazione di 36-38 casi su 10.000 donne all'anno in terapia ormonale, contro le 30 donne con carcinoma mammario di 10.000 donne, che non assume ormonoterapia. La malattia tumorale mammaria fa molta paura, nonostante le donne fumatrici muoiano più frequentemente per carcinoma del polmone o malattie cardiovascolari o abbiano una incidenza di carcinoma vescicole superiore a quella maschile.

L'aumento del rischio dell'ormonoterapia è inferiore al rischio dato dalla familiarità, o al rischio dell'età della prima mestruazione, o quello dell'età della prima gravidanza e l'allattamento, o quello della obesità e sovrappeso.

La estrogenoterapia da sola non genera nessun aumento del rischio, al contrario, in pazienti isterectomizzate con terapia estrogenica pura, si sono registrati 8 casi in meno su 10.000 donne/anno.

La estrogenoterapia si associa ad un lieve incremento del carcinoma mammario solo dopo 20 anni di assunzione. E' chiaro che l'aggiunta del progestinico sia capace di incrementare il rischio carcinogenico (provocare tumori) della ormonoterapia.

I dati sulla mortalità da cancro della mammella dimostrano chiaramente che le donne trattate, mentre erano in terapia ormonale, hanno una migliore e maggiore sopravvivenza e periodi più prolungati di sopravvivenza libera di malattia. I tumori diagnosticati mentre le donne fanno ormonoterapia sostitutiva sono meno aggressivi, più piccoli, con minore invasione ai linfonodi ascellari, presentano meno metastasi, minore numero di recidiva locoregionale e globalmente di migliore prognosi.

*Carcinoma dell'endometrio*: l'incremento del rischio di carcinoma endometriale dato dal estrogeno, viene compensato dalla associazione con il progestinico nella terapia ormonale sostitutiva in donne con utero intatto.

Non esiste prova della necessità di una particolare sorveglianza dell'endometrio in donne che seguono una ormonoterapia, ma, in ogni caso di sanguinamento anomalo, si impone effettuare un controllo ecografico dell'endometrio ed eventualmente un prelievo biotico (prelevare un campione per esaminare in Anatomia Patologica).

Nelle donne isterectomizzate il problema di compensare gli effetti estrogenici con progestinici, non si pone, facendo eccezione i casi d'isterectomia con diagnosi di endometriosi pelvica (l'aggiunta del progestinico potrebbe essere ri-considerata).

Il *carcinoma della cervice*, tanto lo spinocellulare come l'adenocarcinoma, così come quelli della vulva non sono influenzati da ormonoterapie.

Il *carcinoma della vagina* è estremamente raro e non sembra essere modificato dalla assunzione di ormoni nella vita adulta.

Il *carcinoma dell'ovarico* è una entità fortunatamente rara, ma molto aggressiva. E' già noto che i contraccettivi orali (la pillola) riducono il rischio di cancro epiteliali. Non ci sono dati che controindichino l'ormonoterapia in paziente trattate per carcinoma ovarico e tenendo conto che il miglioramento della qualità della vita rispetto a possibili, non dimostrati effetti collaterali dell'ormonoterapia sostitutiva, pare sensato indicarli quando si ritenga utile in donne giovani.

L'ormonoterapia riduce il rischio del *carcinoma del colon* e la mortalità a lui relazionata. Né la familiarità per cancro del colon e retto, né la presenza di malattia adenomatosa del colon-sigma presentano controindicazioni alla terapia ormonale.

### **Ormonoterapia dopo un tumore:**

Il carcinoma della mammella rappresenta una controindicazione all'utilizzo di ormonoterapia sostitutiva. Caso per caso in presenza di imponente sintomatologia potrà essere discusso in forma collegiale, con una accurata valutazione dei costi/benefici e dei rischi potenziali, in pazienti molto motivate e meglio se desiderose di partecipare ad studi clinici controllati. (con Consenso Informato Specifico)

Il carcinoma dell'endometrio impone cautela all'indicazione di estrogeni, ma l'adenocarcinoma endometriode non rappresenta una controindicazione definitiva. Per quanto riguarda la terapia ormonale progestinica, vi è consenso unanime all'utilizzo.

L'ormonoterapia riduce l'incidenza di carcinoma del colon – retto e non vi sono controindicazioni alla somministrazione di ormonoterapia in pazienti già trattati o con familiarità per questi tipi di carcinomi.

Non esistono controindicazioni formali all'ormonoterapia sostitutiva in pazienti trattate per carcinoma ovarico, cervicale o sarcomi.

Non esistono controindicazioni all'ormonoterapia in donne castrate chimica o radioterapeuticamente dopo leucemie né linfomi.

### **Rapporto Costo / Beneficio e Dosi:**

La presenza di patologie croniche e degenerative, clinica o sub - clinicamente manifeste, dopo 3 – 5 anni dalla menopausa, in donne di oltre 65 -70 anni, rende l'ormonoterapia sistemica, una proposta irrazionale ed inaccettabile.

Il rapporto costo / beneficio della terapia ormonale sostitutiva deve essere valutato in relazione alle caratteristiche e fattori individuali e familiari di ogni singola donna, della sua capacità di

comprendere il problema e dopo una corretta, adeguata, modulata e più completa possibile informazione.

L'ormonoterapia verrà proposta al dosaggio *minimo efficace*, si cercherà di non discontinuarla per un tempo prudenziale di 5 anni circa ed aggiustando la dosi al singolo caso volta per volta.

Per interrompere la terapia, non esiste un consenso univoco sulla modalità, personalmente propongo una riduzione graduale facendo eccezione i casi d'insorgenza di una controindicazione, evento o complicanza severa.

Questo documento forma parte integrante al colloquio e consenso informato alla terapia ormonale sostitutiva.